

Gerichtlich-Medizinisches Institut der Universität Zürich
(Direktor Prof. Dr. H. Hartmann)

Arbeit unter Leitung von PD Dr. med. A. Pasi

Klinik der Vergiftungen mit d-Norpseudoephedrin-haltigen Appetitzüglern und Stimulantien

Resultate aus dem Schweizerischen Toxikologischen
Informationszentrum

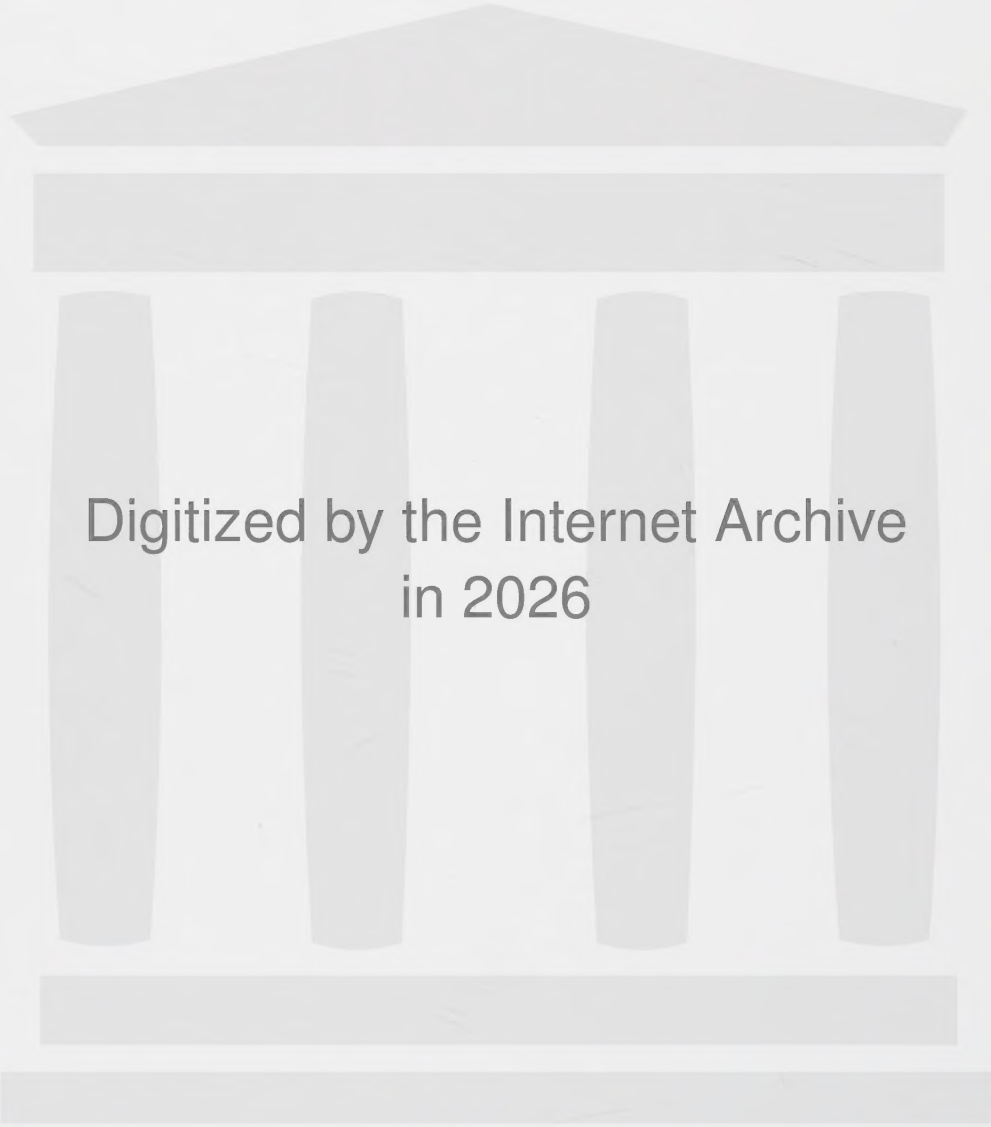
INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
MICHAEL WITSCHI
von La-Chaux-de-Fonds (NE) und Jegenstorf (BE)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Hartmann



Juris Druck + Verlag Zürich
1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507210_0111

Gerichtlich-Medizinisches Institut der Universität Zürich
(Direktor Prof. Dr. H. Hartmann)

Arbeit unter Leitung von PD Dr. med. A. Pasi

Klinik der Vergiftungen mit d-Norpseudoephedrin-haltigen Appetitzüglern und Stimulantien

Resultate aus dem Schweizerischen Toxikologischen
Informationszentrum

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
MICHAEL WITSCHI
von La-Chaux-de-Fonds (NE) und Jegenstorf (BE)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. Hartmann



Juris Druck + Verlag Zürich
1979

Für die Überlassung des Themas und für die laufende positive Kritik an der vorliegenden Arbeit bin ich Herrn PD Dr. A. Pasi sehr zu Dank verpflichtet; ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. H. Hartmann für weitere Anregungen und die wohlwollende Begutachtung. Im klinisch-toxikologischen Bereich durfte ich die Erfahrungen von Herrn Dr. J. Velvart, Leitender Arzt des Schweizerischen toxikologischen Informationszentrums immer wieder in Anspruch nehmen. Auch Herrn J.-P. Lorent, dem administrativen Direktor des obigen Informationszentrums, danke ich für seine Hilfe bei organisatorischen Fragen und für die Angaben aus der Eidgenössischen Todesfallstatistik. Schliesslich leistete mir meine Frau während der ganzen Zeit unschätzbare Dienste.



VORBEMERKUNGEN	4
1. EINLEITUNG	5
1.1 Vorkommen und Verbreitung von d-Norpseudoephedrin	5
1.2 Zur Chemie und Pharmakologie	5
1.3 Zulassungsbedingungen in der Schweiz	6
1.4 Anlass und Ziel der vorliegenden Arbeit	7
2. UNTERSUCHUNGSGUT	7
3. AUSWERTUNGSMETHODEN	8
4. RESULTATE	9
4.1 Epidemiologie	9
4.1.1 Art der Vergiftung	9
4.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung	10
4.1.3 d-Norpseudoephedrin-haltige Präparate und eingenommene Begleitstoffe	11
4.1.4 Zusätzliche anamnestische Daten	12
4.1.5 Klinischer Verlauf	13
4.2 Nebenwirkungen und Vergiftungssymptome	15
4.2.1 Allgemeines und Fallbeispiele	15
4.2.2 Zeitliche Verhältnisse und Dosisabhängigkeit bei einmaliger Aufnahme von d-Norpseudoephedrin	18
4.2.3 Agitation und ZNS-Depression	21
4.2.4 Akuter exogener Reaktionstyp	23
4.2.5 Automatismen, Stereotypien und Verbigerationen	25
4.2.6 Logorrhoe	26
4.2.7 Weinen und Schreien	26
4.2.8 Herz- und Kreislaufstörungen	27
4.3 Therapie der d-Norpseudoephedrinvergiftung	32
4.3.1 Dekontamination	32
4.3.2 Medizinalkohle und salinische Abführmittel	32
4.3.3 Forcierte Diurese	33
4.3.4 Dialyse, Hämo-perfusion und Austauschtransfusion	34
4.3.5 Sedativa und Neuroleptika	34
4.3.6 Weitere Massnahmen	35
ANHANG	36
ZUSAMMENFASSUNG	39
LITERATURVERZEICHNIS	40

VORBEMERKUNGEN

1. Die Angabe von chemischen Stoffen erfolgt, wo vorhanden, in Form der vorgeschlagenen oder empfohlenen internationalen Kurznamen (**Dénomination Commune Internationale** = DCI, identisch mit: **International Nonproprietary Name** = INN).
Ausnahmen: anstelle von Epinephrin und Levarterenol verwenden wir die besser eingebürgerten Begriffe Adrenalin und Noradrenalin; anstelle von Aethylalkohol setzen wir Alkohol. Für d-Norpseudoephedrin existiert noch keine DCI-Schreibweise.
2. Die gebräuchlichsten *Synonyma* für d-Norpseudoephedrin sind: Cathin oder Katin, d-Pseudonorephedrin, (+)-Norpseudoephedrin oder dextro-Norpseudoephedrin. Ferner kann "pseudo" jeweils durch "iso" oder "psi" ("ψ") ersetzt sein.
3. Als *Abkürzungen* benutzen wir:

AER	: Akuter exogener Reaktionstyp
IKS	: Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel in Bern
d-Np	: d-Norpseudoephedrin
STIZ	: Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum in Zürich
(38)	: Literaturhinweis, s. S. 40 ff.
(65199)	: Kennzahl der Konsultationsrapporte des STIZ bei fortlaufender Nummerierung.
4. *Geschützte Markennamen* werden in der Regel nicht als solche gekennzeichnet.

1. EINLEITUNG

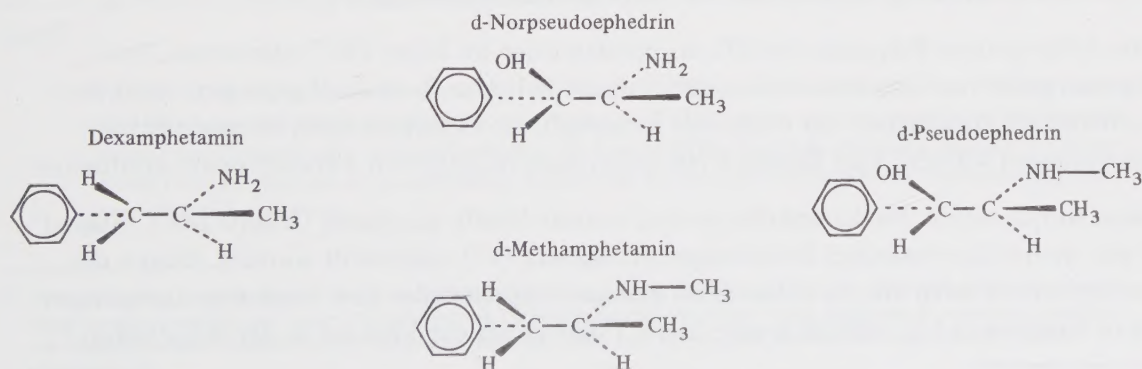
1.1 Vorkommen und Verbreitung von d-Norpseudoephedrin

Bis vor kurzem galt d-Np¹⁾ als der Hauptwirkstoff²⁾ des Khatstrauches (*Catha edulis* FORSKÅL)³⁾ (2, 47, 86, 92, 112, 115). Und seit Jahrhunderten werden die frischen Khatzweige durch Angehörige des Islam in ganz Ostafrika und im südwestlichen Saudiarabien entweder als Tee zubereitet oder (häufiger) direkt im Munde gekaut. Ein derartiger Khatgenuss führt sehr allmählich zum *Khatabusus*, von dem oft grosse Teile der Bevölkerung betroffen sind (44, 46, 58, 61, 96). Die daraus resultierenden somatischen und psychischen Komplikationen sowie die negativen sozialen Auswirkungen sind von verschiedenen Autoren ausführlich beschrieben (3, 46, 61, 62, 80, 96): sie finden sich in jüngster Zeit vermehrt auch bei Jugendlichen und bei Frauen. Ein totales Khatverbot konnte in den erwähnten Produzentengebieten und den angrenzenden Ländern nicht durchgesetzt werden. Dafür wird dort der Khathandel, ähnlich wie bei uns Tabak und Alkohol, besteuert und mit Zöllen belegt (2, 42, 61, 62, 80).

1.2 Zur Chemie und Pharmakologie

Unter den vier stereoisomeren Norephedrinen (rechts- und linksdrehende Formen von Norephedrin und Norpseudoephedrin) ist d-Np dasjenige, welches der räumlichen Konfiguration von Dexamphetamin und l-Ephedrin entspricht. So erstaunt es keineswegs, dass bezüglich zentraler Effekte gerade d-Np unter seinen Isomeren die grösste Wirksamkeit besitzt und deshalb als Appetitzügler und Stimulans Eingang ins Heilmittelsortiment gefunden hat. Im Gegensatz dazu sollen Levamphetamin, l-Norpseudoephedrin und d-Ephedrin bezüglich Blutdrucksteigerung wirksamer sein (2, 49, 57). Die dem d-Np am nächsten verwandten Stoffe sind in Abbildung 1 dargestellt: d-Np wird durch Dehydroxylierung am α -C-Atom zu Dexamphetamin umgewandelt; durch Methylierung am Stickstoffatom entsteht d-Pseudoephedrin (diastereomer mit l-Ephedrin), und durch Addition beider Vorgänge d-Methamphetamin.

Abbildung 1: Chemische Struktur von d-Np und drei verwandten Stoffen



1) d-Norpseudoephedrin, s. S. 4

2) Seit 1941 wird immer wieder danach geforscht, ob nicht eine ebenfalls aktive Vorstufe oder ein bestimmtes Polymer von d-Np für die Wirkungen der Khat-Droge verantwortlich ist (15, 29, 35, 42, 115).

3) Auch in verschiedenen Ephedra-Arten wurde neben l-Ephedrin zusätzlich d-Np gefunden (42, 70, 72).

Die Norephedrine (s. o.) treten im menschlichen Körper als Metabolite nach Demethylierung der entsprechenden Ephedrine auf (6, 8, 14), und es ist nicht ausgeschlossen, dass d-Np der für die Wirksamkeit und Suchterzeugung von Amfepramon¹⁾ verantwortliche Metabolit ist (32). Medizinisch werden die Norephedrine praktisch ausschliesslich in Form des *Phenylpropanolamins* (DCI-Kurzbezeichnung für d,l-Norephedrin-Razemat) verwendet, und zwar als Vaso-konstriktor in Schnupfen- und Grippemitteln (hier meistens in Kombination mit Antihistaminika und/oder Antipyretika, z. B. Triaminic®)²⁾. Gerade in solchen Kombinationspräparaten hat Phenylpropanolamin schon zu schweren Blutdruckkrisen geführt (38, 93, siehe auch S. 28).

Die *Wirkungsweise* bei all den bisher angeführten Stoffen entspricht teilweise einer direkten sympathischen Stimulation, teilweise erfolgt jene indirekt über eine Noradrenalin-Freisetzung (59, 79, 114). Aber im Gegensatz zu Amphetamin und Ephedrin wird d-Np *nicht* metabolisiert (67, 74, 108, 110). Die Inaktivierung erfolgt allein durch renale Elimination, und auch hier bestehen einige grundlegende Unterschiede zum Amphetamin (s. S. 33). Auf weitere pharmakologische Eigenheiten von d-Np wird jeweils im Zusammenhang mit besonderen klinischen oder therapeutischen Aspekten eingegangen werden (z. B. auf S. 18 f.).

1.3 Zulassungsbedingungen in der Schweiz

Im Jahre 1966 gelangte d-Np aus der Bundesrepublik Deutschland erstmals in die Schweiz, als der Kanton Appenzell-Innerrhoden im Alleingang und für sein Hoheitsgebiet durch Regierungsratsbeschluss die zunehmend missbräuchlich verwendeten Stoffe Amphetamin und Methamphetamin der verschärften Rezeptpflicht unterstellte. An deren Stelle verwendeten die Produzenten nun d-Np. Damit kam es zu einer raschen Verbreitung des d-Np, da in diesem Kanton der Vertrieb von rezeptfrei erhältlichen Medikamenten nicht an Apotheken gebunden ist, und da der Versand auch über die Kantonsgrenze hinaus erfolgt.

In den übrigen Kantonen gelten einheitlich folgende Regelungen:

- a) Die Apotheken dürfen eigene Spezialitäten in beschränktem Umfang herstellen und im lokalen Rayon vertreiben³⁾. In der Tat haben einige Apotheken die Sonderregelung auch auf d-Np-haltige Präparate angewendet;
- b) Die Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) prüft die neuen Medikamente und belegt sie allenfalls mit Verkaufsbeschränkungen⁴⁾.

Was die d-Np-haltigen Präparate betrifft, so wurden diese im Jahre 1967 zugelassen. Aus nicht genau geklärten Gründen wurde dabei von der üblichen Routine abgegangen: statt den neuen Wirkstoff provisorisch der einfachen Rezeptpflicht zu unterstellen, bis erste Erfahrungen vorliegen würden, kam damals d-Np sofort zum *rezeptfreien Verkauf* in die Apotheken.

Als dann Amphetamin, Methamphetamin und weitere Stoffe aus dieser Gruppe per 1. August 1975 neu dem eidgenössischen Betäubungsmittelgesetz (17) unterstellt wurden, stiegen die *Konsumenten* auf d-Np um, da dieses ja als einziger Appetitzügler bzw. zentrales Anregungsmittel in Apotheken frei erhältlich war. In der Folge nahm der Verkauf in den Apotheken

1) Appetitzügler mit Ephedrin-Grundgerüst; als Metabolite sind alle vier Norephedrine vertreten (102, 103).

2) Die alleinige Anwendung von Phenylpropanolamin als Kreislaufmittel ist mindestens in der Schweiz und in den U.S.A nicht üblich (18, 82).

3) Analog beschränkte Bewilligungen gelten für die Einfuhr und den Verkauf ausländischer Spezialitäten.

4) Die von den Herstellern zur Verfügung gestellten Daten und Unterlagen werden jeweils *nicht* publiziert.

beängstigend zu (50). Deshalb verfügte die IKS kurzfristig die Unterstellung von d-Np unter verschärfte Rezeptpflicht, eine Massnahme, gegen welche die betroffenen Hersteller erfolgreich rekurrten. Daher untersteht nun das d-Np seit dem 1. Januar 1978 der *einfachen Rezeptpflicht*. Im Kanton Appenzell-Innerrhoden bestehen dagegen immer noch keine Einschränkungen (s. o.).

1.4 Anlass und Ziel der vorliegenden Arbeit

Aus dem oben beschriebenen Hin und Her der Meinungen von Fachgremien wird deutlich, welche Unsicherheit in der Beurteilung der Toxizität des d-Np besteht. Wohl liegen einerseits klinische Erfahrungsberichte bei chronischem Abusus mit Khat (s. S. 5) und andererseits pharmakologische Untersuchungsergebnisse über d-Np vor, aber Publikationen über das Ausmass der Nebenwirkungen und über das Suchtpotential von d-Np bei Erwachsenen sowie über die Auswirkungen von Ingestionsunfällen bei Kindern fehlen weitgehend (78, 113)¹⁾.

Mit der vorliegenden Untersuchung soll diese Lücke geschlossen werden: Es ist unser Ziel, anhand der Kasuistik des STIZ²⁾ die epidemiologischen und klinischen Aspekte der humanen Vergiftungen mit d-Np zu beschreiben und die gesammelten therapeutischen Erfahrungen auszuwerten.

2. UNTERSUCHUNGSGUT

Unter den ersten 80 000 telefonischen Konsultationen des STIZ (April 1966 - Juli 1977) betreffen deren 259 die Einnahme und Verabreichung von Präparaten, die d-Np – allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen – enthalten³⁾. Wir beschränken uns dabei auf die 251 human-toxikologischen Konsultationen⁴⁾, bei welchen total 268 Personen involviert sind⁵⁾.

Von den 259 Konsultationen stammten 78 % von Ärzten, 15 % von Laien und die restlichen 7 % von Tierärzten, Apothekern oder medizinischen Hilfspersonen. Insgesamt 172 Mal finden sich (vor allem bezüglich klinischem Verlauf und Therapie) auf den Konsultationsprotokollen des STIZ schriftliche Rückinformationen des behandelnden Arztes, Tierarztes bzw. Apothekers, wodurch der medizinische Stellenwert des Untersuchungsgutes wesentlich bereichert wird.

1) Dies wohl nicht zuletzt deshalb, weil der Wirkstoff bisher nur in der Schweiz (18), in der DDR (Auskunft der Vergiftungszentrale Leipzig) und in der Bundesrepublik Deutschland (88) verwendet wird, während er in anderen Ländern wie beispielsweise Frankreich (22), Grossbritannien (70) oder den Vereinigten Staaten von Amerika (82) nicht zugelassen ist.

2) Kurzbezeichnung für das Schweizerische Toxikologische Informationszentrum, s. S. 4.

3) Acht dieser telefonischen Anfragen wurden (seit Ende 1973) aus dem deutschsprachigen Ausland ans STIZ gerichtet.

4) Die acht veterinär-toxikologischen Konsultationen beziehen sich auf Ingestionsunfälle bei Hunden; sie werden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

5) Zur Ergänzung werden auch einige bisher nicht im Detail publizierte, aber dem STIZ zur Verfügung stehende Angaben aus der eidgenössischen Todesfallstatistik der Jahre 1967 - 1977 beigezogen.

3. AUSWERTUNGSMETHODEN

Unser Untersuchungsgut ist mit einigen Mängeln behaftet: bezüglich Morbidität z. B. sind die Konsultationen des STIZ nicht signifikant, und die Zuverlässigkeit der Angaben ist oftmals fragwürdig.

- a) Eine Meldepflicht für Nebenwirkungen von Medikamenten oder für nicht letale Vergiftungen und Zwischenfälle mit Arzneimitteln besteht in der Schweiz nicht. Die telefonischen Anfragen ans STIZ haben eine andere Motivation: sie entspringen einem Bedürfnis nach spezifischer Information (65). Deshalb entsprechen die dem STIZ gemeldeten Zwischenfälle nicht der Häufigkeit solcher Vorkommnisse. Ferner ist das Informationsbedürfnis bei Bagatellfällen klein, wächst aber rapide bei aussergewöhnlichen klinischen Verläufen. Daher dürften in der Kasuistik des STIZ die Sonderfälle übervertreten sein.
- b) In einem gewissen Prozentsatz fehlen genaue Angaben über Alter, Geschlecht und Gewicht der betroffenen Personen. Bei diesen und weiteren anamnestischen Angaben handelt es sich praktisch immer um nicht kontrollierbare "Umstände". – Insbesondere die eingenommene Dosis muss bei Unkenntnis der genauen Verhältnisse grösstenteils geschätzt werden, wobei die so ermittelten minimalen und maximalen Werte oft genug um eine Zehnerpotenz differieren!
 - Bei der Beurteilung der Dosisabhängigkeit tritt erschwerend hinzu, dass die Stärkegrade eines Symptoms (z. B. der Agitation) wegen fehlenden allgemeingültigen Differenzierungsmerkmalen und Bestimmungsregeln nicht korrekt und von Fall zu Fall vergleichbar erfasst werden können.
 - Bei Veränderungen von Blutdruck und Herzfrequenz fehlen häufig die entsprechenden Ausgangswerte, sodass die Wirkung von d-Np auf diese Parameter nur mangelhaft beurteilt werden kann.
 - Und bei den Angaben über den Verlauf der Vergiftung, speziell über das Ende der einzelnen Symptome und die genaue zeitliche Reihenfolge und Wirkung therapeutischer Massnahmen sind grössere Informationslücken festzustellen.

Grundsätzlich werden die in den Konsultationsprotokollen erwähnten Fakten im originalen Wortlaut wiedergegeben. Eine Ausnahme jedoch stellen die unzähligen Umschreibungen der Agitation dar.

Durch Berücksichtigung der Protokolle von Laienanfragen ans STIZ haben wir versucht, die Frühsymptome der d-Np-Vergiftung möglichst breit und vollständig zu erfassen.

Technisch erfolgt die Auswertung mittels Randlochkarten und einem eigens für diese Arbeit aufgestellten Schlüssel mit über 200 Positionen (s. Anhang S. 36).

4. RESULTATE

4.1 Epidemiologie

4.1.1 Art der Vergiftung

In Tabelle 1 sind die verschiedenen Arten der d-Np-Vergiftung zusammengestellt und die entsprechende Häufigkeit bei Kindern und Erwachsenen angegeben. Unter der Rubrik 'Bemerkungen' finden sich ohne Systematik einige epidemiologisch interessante Hinweise.

Tabelle 1: Art der Vergiftung

Art des Vorfalles	Kinder (bis 14 J.)	Erwachsene (ab 15 J.)	Bemerkungen
Ingestionsunfälle	141	-	Alter hier: 9 Monate bis 9 Jahre
Verwechslungen	9	1	Durch die Eltern bei Kindern von 7 Wochen bis 6 Jahren: 8
Suizidversuche sowie reaktive bzw. demonstrative Einnahme	1	47	Reaktiv bei 11-jährigem Mädchen. Keine letalen Fälle.
Einmalige therapeutische Einnahme	-	9	Bei Schwangerschaft: 1. Keine Indikation für Kinder bekannt.
Langzeiteinnahme (Dauer 14 Tage bis mehr als 7 Jahre)	-	31	Bei Schwangeren: 4. In therapeutischer Dosis: 10, in Überdosis: 12 (davon 7mal Abusus namentlich erwähnt), in unbekannter Dosis: 9.
Drogenunfälle	-	6	Parenterale Aufnahme: 3
Unbekannt	2	21	Überdosierung: 4, Drogenverdacht: 5. Alter der Kinder: 11 und 14 Jahre (Mädchen).
Total	153	115	

Erwartungsgemäss (95) liegen zahlenmässig die Ingestionsunfälle durch Kleinkinder an der Spitze gefolgt von den Suizidversuchen durch Jugendliche und Erwachsene. Wichtiger als die relativen Zahlen ist jedoch die Bestätigung, dass Langzeiteinnahme in Überdosierung und Drogenunfälle mit d-Np-haltigen Präparaten vorkommen und dass es sich dabei nicht um eine extreme Seltenheit handelt. Die erste Meldung über eine Langzeiteinnahme stammt aus dem Jahre 1967, also bereits aus dem Jahre, in welchen die Substanz in der Schweiz eingeführt wurde¹⁾. Im Jahre darauf wurde der erste (Langzeit-)Abususfall bekannt, was darauf schliessen lässt, dass bereits damals d-Np als Droge konsumiert wurde. Die erste als Drogenunfall bezeichnete Meldung erhält das STIZ jedoch erst im November 1975: Ein Zwischenfall mit parenteraler Aufnahme, wobei der zeitliche Zusammenhang mit der Unterstellung der Amphetamine unter das eidgenössische Betäubungsmittelgesetz per 1. 8. 1975 wohl nicht zufällig ist¹⁾.

In drei Fällen mit chronischer Einnahme konsumieren die betreffenden Erwachsenen gleich zwei d-Np-haltige Medikamente, möglicherweise ohne es zu wissen, da jedesmal das Zweitpräparate ein lokal-vertriebenes ist und hier die Inhaltsangabe fehlen kann²⁾.

1) s. S. 6 f.

2) s. S. 6

4.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Alters- und die Geschlechtsverteilung der 268 vergifteten Personen haben wir in Tabelle 2 zusammengefasst. Typischerweise ereignen sich die meisten Vergiftungen bei Kindern im Alter von einem Jahr bis zu drei Jahren; diese Zahlen finden sich separat und detaillierter in Tabelle 3.

Tabelle 2: Alter und Geschlecht

Alter (Jahre)	Anzahl Personen	Geschlecht		
		weiblich	männlich	unbekannt
0 - 4	133	39	41	53
5 - 9	10	4	3	3
10 - 14	3	3	-	-
15 - 19	27	21	5	1
20 - 24	21	18	3	-
25 - 29	15	10	5	-
30 - 34	7	5	2	-
35 - 39	6	5	1	-
40 und mehr	5	4	1	-
unbekannt:				
– Kinder	7	1	2	4
– Erwachsene	34	27	5	2
Subtotal:				
– Kinder bis 14 Jahre	153	47	46	60
– Jugendliche und Erwachsene	115	90	22	3
Total	268	137	68	63

Tabelle 3: Kumulation der Vergiftungen bei Kleinkindern

Alter (Jahre):	0	Anzahl Kinder:	5
	1		49
	2		48
	3		25
	4		6

Das Verhältnis der Vergiftungen bei Kindern bis zu 14 Jahren und bei Erwachsenen (inklusive Jugendliche) liegt mit 57,2 % Kinder im Rahmen der Durchschnittswerte aller dem STIZ gemeldeten Medikamentenvergiftungen (95: jährlich 54,3 - 63,0 % Vergiftungen bei Kindern). Bei den Kindern verhalten sich das weibliche und das männliche Geschlecht wie 1 : 1 (allerdings ist hier das Geschlecht in 40 % der Fälle unbekannt). Im Gegensatz dazu überwiegen bei den Jugendlichen (ab 15 Jahren) und den Erwachsenen die Frauen¹⁾ im Verhältnis 4,2 : 1, was auch im Vergleich zu den Vergiftungen mit Neuroleptika in der Schweiz (28; Verhältnis 1,75 : 1)²⁾ und zu den Vergiftungen mit trizyklischen Antidepressiva in der Schweiz (97; Verhältnis 2,3 : 1)²⁾ der Fall ist.

Neben dem klassischen Maximum bei jüngeren Kleinkindern³⁾ finden wir eine zweite Häufung von Vergiftungen mit d-Np bei Jugendlichen (ab 15 Jahren) und jungen Erwachsenen (bis gegen 30 Jahre). Dieses zweite, ebenfalls klassische aber weniger steile Maximum beruht auf (meist demonstrativen) Suizidversuchen junger Frauen (s. o. die Geschlechtsverteilung in dieser Altersgruppe). Dass dieses zweite Maximum jedoch bereits mit 15 Jahren einsetzt, dürfte ursächlich mit unserem Wirkstoff d-Np zusammenhängen: etwa mit 15 Jahren beginnen bei

1) Bereits die drei 10- bis 14jährigen Kinder sind Mädchen!

2) Arbeiten aus dem STIZ und daher vom Untersuchungsgut her vergleichbar.

3) Offensichtlich stehen bei d-Np-haltigen Präparaten Neugier und Hunger kleiner Kinder im selben Missverhältnis zu den vorsorglichen Massnahmen der Eltern und Produzenten wie bei anderen Medikamenten auch. Vergiftungen mit d-Np sind bei Kindern unter einem Jahr (Medikamentenverwechslungen) sowie bei Kindern von 5 - 14 Jahren selten (1,7 bzw. 5 % unserer Fälle).

den Mädchen die Figurprobleme bzw. die Bereitschaft, mit – nota bene frei verkäuflichen – Appetitzüglern¹⁾ echte oder vermeintliche Gewichtsprobleme zu lösen²⁾. Von da zur Überdosierung (‘rasche Gewichtsabnahme’), zur unkontrollierten Einnahme einer grösseren Menge (Suizidversuch) und zur fortgesetzten Einnahme ist es oft nur ein kleiner Schritt. Bei vier der fünf Männer im Alter von 15 - 19 Jahren handelt es sich um Drogen-Zwischenfälle. Die Motivation zur Einnahme von d-Np dürfte hier einerseits im altersgemässen Hang zum Ausprobieren, andererseits in den vorwiegend angenehmen Wirkungen von d-Np liegen, so dass auch bei den jungen Männern der Schritt zum Dauerkonsum nicht weit sein dürfte.

4.1.3 d-Norpseudoephedrin-haltige Präparate und eingenommene Begleitstoffe

Die Vielzahl der erhältlichen Stimulantien und Appetitzügler auf d-Np-Basis ist beachtenswert³⁾ und hängt mit den grosszügigen Zulassungsbedingungen für d-Np⁴⁾ zusammen. In Tabelle 4 greifen wir jene Präparate heraus, die in unserem Untersuchungsgut erwähnt sind; die Hausspezialitäten einzelner Apotheken⁴⁾ und die im Kanton Appenzell-Innerrhoden vertriebenen Produkte⁴⁾ werden dabei mit einem Asterisk (*) gekennzeichnet.

Die Einnahme von Begleitstoffen beruht entweder auf der Einnahme von d-Np-haltigen Kombinationspräparaten (s. Tabelle 4) oder auf der Einnahme von zusätzlichen Medikamenten, Drogen und Getränken. Die Begleitstoffe dieser zweiten Gruppe sind aus Tabelle 5 ersichtlich.

Tabelle 4: d-Norpseudoephedrin-haltige Präparate³⁾

Präparate-Bezeichnung	Formulierung
1. Nur d-Np enthaltende Präparate *DAP Appetitzügler MINISCAP MINUSIN ⁵⁾ MINUSIN-DEPOT REDUFORM	Dragées Retard-Kapseln Brausetabletten Retard-Kapseln Dragées
2. Kombinationspräparate mit Zusatz von: a) Laxantien (stets Diphesatin Ph. Helv. VI) und/oder diuretischen bzw. laxierenden Pflanzenextrakten AMORPHAN BELLOFORM FUGOA ⁵⁾ FUGOA-DEPOT NEO-SOLDANA *SVELTEX (entspricht dem Präparat Fugoa) SYNDIAN b) Koffein (und evtl. Pflanzenextrakten und Alkohol) *ADISTOP C und ADISTOP F ANTIADIPOSITUM X 112 *BIOSANA Schlankheitstropfen (entspricht dem Präparat Adistop F) *DESMAL Tropfen *ENERGA (entspricht dem Präparat Adistop C bzw. Adistop F) *LOTOS Schlankheits-Dragées bzw. -Tropfen (entspricht dem Präparat Adistop C bzw. Adistop F) *PERFIT und PERFIT verstärkt *SCHWEIZER'S Schlankheits-Dragées und -Tropfen X 112 (s. Antiadiposium X 112) c) Vitaminen, Ionen und Spurenelementen MINUSIN-VIT RECATOL	Dragées Dragées Dragées Retard-Dragées Dragées Dragées Retard-Dragées Dragées/Tropfen Dragées/Tropfen Tropfen Tropfen Dragées/Tropfen Dragées/Tropfen Dragées/Tropfen Dragées/Tropfen Brausetabletten Retard-Kapseln
3. d-Np-haltige Präparate unbekannter Zusammensetzung: *LIMIT-X *PETROZIN	Tropfen Tropfen

1) d-Np war bis Ende 1977 praktisch als einziger Appetitzügler frei verkäuflich, s. S. 6.

2) Vergiftungen mit d-Np bei Personen von 30 und mehr Jahren betreffen zwar ebenfalls vorwiegend Frauen, sind aber selten (6,7 % unserer Fälle).

3) Eine alphabetische Liste aller dem STIZ bekannten d-Np-haltigen Präparate findet sich im Anhang (S. 38).

4) Zulassungsbedingungen und Sonderregelungen s. S. 6 f.

5) Nicht mehr im Handel.

Die von den Herstellern empfohlenen *Einzeldosen* bei allen galenischen Formen betragen 10-50 mg, die *Tagesdosierungen* bei den Dragées und Tropfen 20-75 mg, bei den Brause-tabletten und Retardpräparaten 25 bis max. 2x 50 mg. In Tabelle 4 wird die galenische Formulierung absichtlich erwähnt, einerseits weil sie für die Resorption und damit für den Verlauf einer Vergiftung von Bedeutung ist ¹⁾, andererseits weil alle *Tropfen-Formen* notwendigerweise Lösungsvermittler enthalten; meistens wird eine Kombination von Koffein und *Alkohol* zugesetzt. Insbesondere bei grossen Dosen bzw. bei Kindervergiftungen können diese Zusatzstoffe den klinischen Verlauf der Intoxikation beeinflussen (und damit grössten-teils die Symptome verstärken).

Als Appetitzügler und Stimulans scheinen bei Erwachsenen vor allem die Tropfen beliebt zu sein, denn 43 % der d-Np-Vergiftungen haben sich bei Erwachsenen mit d-Np-haltigen Tropfen ereignet. Im Gegensatz dazu finden sich bei den Kinder-Ingestionsunfällen nur 7 % mit der Tropfen-Form. Ob diese Tatsache mit der Vorliebe der Kinder für zuckerüberzogene (und z. T. farbige) Dragées zusammenhängt, oder ob dafür andere Faktoren – wie z. B. verschiedene Gewohnheiten der Erwachsenen bei der Aufbewahrung von Dragees und Tropfen – verantwort-lich sind, erhellt sich aus dem vorliegenden Untersuchungsgut nicht.

Tabelle 5: Zusätzlich eingenommene Begleitstoffe

Begleitstoffe	Anzahl Fälle	Geschlecht	Bemerkungen
1. Medikamente	28	21 f./6 m.	Geschlecht unbekannt: 1
Hypnotika	11		
Sedativa	5		
Neuroleptika	4		
Analgetika	9		zusätzlich Kodein p. o.: 1
Opiate i. v.	2	beide m.	
Ovulationshemmer	2		
Disulfiram	3		zusätzlich Alkohol: 1
Andere	3		zusätzlich Alkohol: 1
2. Alkohol	11	8 f./3 m.	zusätzlich Disulfiram: 1 zusätzlich Methergin: 1 d-Np-Einnahme unter Alkohol-Einfluss: 3
3. Andere	1	f.	massive Inhalation aus Spraydose, enthaltend Freon, Trichloräthan und Petroldestillate

Ohne Ausnahme sind alle Personen, die zusätzliche Begleitstoffe eingenommen haben, Jugendliche ab 15 Jahren bzw. Erwachsene. Acht von ihnen haben mehr als ein Begleitme-dikament eingenommen, und zwölfmal sind die Begleitmedikamente selber wieder Kombi-nationspräparate. Die gleichzeitige Einnahme von Begleitstoffen oder die Einnahme von d-Np-haltigen Kombinationspräparaten lässt die Zahl der reinen d-Np-Vergiftungen stark sinken: so sind bei den Kindern bis 14 Jahren nur 52 von 153 Fällen reine d-Np-Vergiftungen, bei den Jugendlichen und Erwachsenen lediglich 15 von 115.

4.1.4 Zusätzliche anamnestische Daten

Um sich von einer gegebenen Vergiftung ein möglichst genaues Bild machen zu können, interessieren den behandelnden Arzt Vorzustände, die pharmakokinetisch wirksam sein können (z. B. Durchfälle, Niereninsuffizienz usw.) bzw. solche, die den pharmakodynami-schen Effekten von d-Np entsprechen oder diese modifizieren (z. B. veränderter Ausgangs-wert von Körpertemperatur, Blutdruck usw.). In unserem Untersuchungsgut sind solche anamnestische Angaben relativ selten anzutreffen, möglicherweise wegen der guten Gesund-heit beim vorliegenden hauptsächlich jungen Patientengut ²⁾. In der Tabelle 6 sind die auf den Konsultationsrapporten fixierten anamnestischen Daten zusammengefasst, eine Bespre-chung der einzelnen Punkte erfolgt jeweils bei den entsprechenden Fällen bzw. Kapiteln.

1) Theoretisch ist die Latenzzeit bis zum Auftreten von Symptomen verkürzt bei Brausetabletten und Tropfen; hier müsste eine Dekontamination (über ihre Wirkung s. S. 32) besonders frühzeitig erfolgen.
2) In unserem Untersuchungsgut sind 216 der total 268 betroffenen Personen zwischen 0 und 29 Jahre alt, bei weiteren 34 Jugendlichen und Erwachsenen ist das Alter nicht bekannt (s. Tab. 2, S. 10).

Tabelle 6: Anamnestiche Daten

Vor- bzw. Begleitumstand	Anzahl Kinder (bis 14 Jahre)	Anzahl Erwachsene und Jugendliche
Niereninsuffizienz	—	1
Hyperthermie	1	2
Epilepsie	1	*)
Diabetes mellitus	—	2
Alkoholisierter Zustand	—	3
Chronischer Alkoholismus	—	6
Polytoxikomanie	—	15
Frühere Suizidversuche	—	6
Psychische Störungen bzw. psychiatrische Hospitalisationen in der persönlichen Anamnese	—	27
Bestehende Schwangerschaft	—	5
Übergewicht	—	8
Sicher ohne Übergewicht	—	12
d-Np-Einnahme während mehr als 10 Tagen	—	35
Dosissteigerung bzw. Abusus von d-Np	—	10

4.1.5 Klinischer Verlauf

Allgemein ergeben sich im klinischen Verlauf nach der Einnahme von d-Np grundlegende Unterschiede zwischen der Gruppe der Kinder (vorwiegend Ingestionsunfälle) und der Gruppe der Erwachsenen und Jugendlichen (vorwiegend Suizidversuche). Überdies sind bei den Erwachsenen und Jugendlichen Vergiftungen mit mehreren Wirkstoffen häufiger als bei den Kindern. Eine Übersicht der klinischen Verlaufsformen gibt die Tabelle 7.

Tabelle 7: Klinischer Verlauf

Verlauf	Kinder (bis 14 Jahre)	Erwachsene (ab 15 Jahre)	Total	(in %)
symptomlos	34	1	35	(13)
leicht	55	68	123	(46)
mittelschwer	27	19	46	(17)
schwer	5	17	22	(8)
tödlich	0	0	0	(0)
unbekannt	32	10	42	(16)
Total	153	115	268	(100)

a) *Symptomloser Verlauf* (35 Fälle): Berücksichtigt werden hier nur jene Fälle, die aufgrund der vom behandelnden Arzt erhaltenen Rückantwort als eindeutig symptomlos zu gelten haben. Es handelt sich (mit 5 Ausnahmen) um Vorfälle mit angeblich kleinen Wirkstoffmengen ohne Begleitstoffe und/oder um Fälle, bei welchen frühzeitig eine Dekontamination durchgeführt worden ist (s. auch S. 32). In dieser Gruppe finden sich fast ausschliesslich Kinder, weil bei ihnen der Zwischenfall oft früher bemerkt wird als ein Suizidversuch von Erwachsenen, die bei ihrer Entdeckung fast immer schon Vergiftungssymptome aufweisen.

b) *Leichter Verlauf* (123 Fälle): In unserem Untersuchungsgut sind milde Vergiftungssymptome sowie Verläufe ohne Komplikationen in allen Altersgruppen am häufigsten anzutreffen. Gut ein Viertel der so Vergifteten ist vorübergehend hospitalisiert worden¹⁾. Leichte Verläufe sind dadurch gekennzeichnet, dass weder eine mögliche Lebensbedrohung (Definition des schweren Verlaufes, wie sie im STIZ gebräuchlich ist) noch eines jener Symptome auftritt, die nach ONG (76) in seiner dreistufigen Einteilung der Amphetaminvergiftung²⁾ einen mittelschweren Verlauf charakterisieren (s. unten).

c) *Mittelschwerer Verlauf* (46 Fälle): Tritt eines oder mehrere der folgenden Symptome auf, so sprechen wir mit ONG (76) von einem mittelschweren Verlauf:

- Verwirrtheit
Delir
Panikzustände
Paranoide Ideen
Halluzinationen
Psychotische Zustände
- Automatismen
Logorrhoe (v. a. bei Kindern)
Profuses Schwitzen
Starke Erregung/Erregungszustand

*) S. Fallbesprechung auf S. 23.
1) Als Hospitalisation gilt ein Spitalaufenthalt von mehr als 6 Stunden; Überwachungen oder Behandlungen im Spital bis zu 6 Stunden gelten als ambulant.
2) ESPELIN & DONE (31) bedienen sich bei Amphetaminvergiftungen von Kindern sogar einer vierteiligen Skala, um die Wirksamkeit der von ihnen vorgeschlagenen Therapie (mit Chlorpromazin) genauer kontrollieren zu können.

Mit Ausnahme des profusen Schwitzens sind in unserer Kasuistik alle obigen Symptome mehrfach zu finden. Selbst Laien merken, dass die betreffende Person krankhaft verändert ist. Aufgrund solcher Symptome sind gut die Hälfte der Kinder und Erwachsenen dieser Gruppe hospitalisiert worden (25 von 46; vier davon in psychiatrischen Kliniken).

d) Schwerer Verlauf (22 Fälle): Darunter sind potentiell oder effektiv lebensbedrohliche Symptome und Zustände zu verstehen. Sie sind bei d-Np selten (9 % aller Anfragen bzw. 12 % der bekannten, nicht symptomfreien Verläufe). Das Verhältnis der schweren Verläufe bezogen auf alle Anrufe beträgt bei den Erwachsenen und Jugendlichen (ab 15 Jahren) 17 : 115 (15 %), bei den Kindern hingegen nur 5 : 153 (3 %). Neben einem grösseren Informationsbedürfnis bei Ingestionsunfällen und Verwechslungen bei Kleinkindern kommt darin einerseits das Überwiegen von Fällen mit Begleitnoxen bei den Erwachsenen (Suizidversuche) und andererseits eine quoad vitam geringe Empfindlichkeit der Kinder¹⁾ dem Wirkstoff gegenüber zum Ausdruck; auf diesen letzten Punkt hat CRAIG (20) für das wesentlich wirksamere Amphetamin hingewiesen. Unser Untersuchungsgut scheint diese Tatsache auch für d-Np zu bestätigen.

Die schweren Fälle betreffen im einzelnen:

— 5 Kinder (bis 14 Jahre)

Symptome: Tachykardie von 200/Min. (2 Fälle, wovon einmal mit toxischer Dosis Koffein²⁾)
Hypertonie von 200/120 mmHg (einmal)
Komatöser Zustand mit krampfartigen Bewegungen (einmal, unklarer Fall)
Kurze Apnoe (einmal, wobei therapeutisch diverse Sedativa im Spiele waren)

— 17 Erwachsene oder Jugendliche (ab 15 Jahren)

Symptome: Tachyarrhythmie (zweimal)
Komatöse Zustände (zehnmals)
(Zentrale Krämpfe; dreimal, wobei in 2 Fällen auch komatöser Zustand)
Schlafe Hemiplegie (einmal, unter Ovulationshemmern)
Lungenödem (einmal)
Schwerste Hämolyse (einmal, unklarer Fall)
Oberflächliche Atmung (einmal)
Akut bedrohlicher Zustand nach i. v.-Gabe (einmal)

Da nicht alle der hier zitierten Symptome allein auf d-Np zurückzuführen sind, muss auf die Besprechung der einzelnen Fälle in den entsprechenden Kapiteln verwiesen werden.

e) Tödlicher Verlauf: Ein solcher Fall ist dem STIZ nie gemeldet worden, weder bei Kindern noch bei Erwachsenen. Somit dürfte die geringe akute Toxizität von d-Np bestätigt sein, die ja allgemein für Amphetamin und seine Derivate angenommen wird (26, 34, 37, 52). Todesfälle bei Kindern sind nicht nur bei Ingestionsunfällen mit Amphetamin und seinen Derivaten extrem selten (4 Fälle in der uns bekannten Literatur: 37, 43, 45, 53, 83), sondern überhaupt bei Kleinkinderunfällen mit Medikamenten³⁾ ein seltenes Ereignis, was offenbar nicht unwesentlich mit der Aufnahmesituation zusammenhängt. Bei den Erwachsenen ist zu beachten, dass die maximal eingenommenen Mengen 3 500 mg (Packungsgrösse) nicht überschreiten (bei i. v.-Applikation in einem Fall 1 400 mg), und dass selbst jene Fälle nicht tödlich verlaufen, bei denen toxische Begleitstoffe gleichzeitig eingenommen werden.

Gemäss der Eidgenössischen Todesfallstatistik der Jahre 1967-1976⁴⁾ sind bei 0-6 Fällen pro Jahr Stimulantien vom Amphetamin-Typ an der Todesursache beteiligt. Nur in wenigen Fällen ist das genaue Präparat bekannt, ein d-Np-haltiges ist nicht dabei.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass nur etwa 10 % der dem STIZ gemeldeten Vergiftungen mit d-Np schwer verlaufen und dass bisher keine Todesfälle bekannt geworden sind. Andererseits gibt es in unserem Untersuchungsgut etwa 70 % leichte oder symptomlose und 20 % mittelschwere Fälle. Somit wird die Ansicht, d-Np sei im Vergleich zu Amphetamin/Methamphetamin ein relativ harmloses Medikament, für die akuten Wirkstoff-Einnahmen durchaus bestätigt. Es ist aber zu berücksichtigen, dass d-Np in seinen psychotropen Wirkungen den Weckaminen zuzuordnen ist und daher richtigerweise der Rezeptpflicht unterstellt werden sollte, wie dies seit dem 1. 1. 1978 in den schweizerischen Konkordatskantonen der Fall ist⁵⁾.

1) In Bezug auf Automatismen sind die Kinder mit einer d-Np-Vergiftung jedoch besonders empfindlich, s. S. 25.

2) Toxische Dosis Koffein bei Kleinkindern: 10 mg/kg Körpergewicht (34).

3) In der Kasuistik des STIZ pro Jahr 2-4 Meldungen in der Zeit von 1966 bis 1971, seit 1972 nur noch 0-1 (95).

4) Die Eidgenössischen Todesfallstatistik erfasst sämtliche Todesfälle in der Schweiz (Meldepflicht!). Das Material der Jahre 1967-76 ist vom STIZ bezüglich beteiligter Noxen aufgearbeitet worden (bisher nicht publiziert).

5) Im Gegensatz zu den Konkordatskantonen können im Kanton Appenzell-Innerrhoden d-Np-haltige Präparate weiterhin frei verkauft werden, s. S. 6 f.

4.2 Nebenwirkungen und Vergiftungssymptome

4.2.1 Allgemeines und Fallbeispiele

Es kann vorweggenommen werden, dass sich die Nebenwirkungen und Intoxikationssymptome von d-Np weitestgehend mit denjenigen von Amphetamin und z. T. auch von Ephedrin decken. Dies gilt sowohl für die Mannigfaltigkeit der Erscheinungen als auch für die Unregelmässigkeit und die eigenartigen zeitlichen Verhältnisse, mit denen sich die Symptome einstellen. Hier wie dort sind Schlaflosigkeit, psychomotorische Agitation, Mydriase und Tachykardie die am häufigsten genannten Effekte, ihr Auftreten ist jedoch keineswegs obligat. Übereinstimmung besteht ebenso bei den seltenen Nebenwirkungen wie bei der Häufung psychischer Symptome und bei der Tendenz zu missbräuchlicher Langzeiteinnahme (s. Tab. 8, S. 16). Allerdings sind lebensbedrohliche Situationen bei d-Np noch seltener als bei Amphetamin, im allgemeinen an wesentlich grössere Dosen gebunden, und Todesfälle sind nicht bekannt. Deshalb kann d-Np als relativ schwachwirksamer Vertreter aus der Amphetamingruppe betrachtet werden, wobei er dennoch eine psychische Abhängigkeit verursachen und damit zu chronischer Einnahme verleiten kann.

Anhand zweier typischer Beispiele soll das bisher Gesagte illustriert und eine Grundlage für die weiter unten zu besprechenden Detailspekte geschaffen werden.

Fallbeispiel A (85262)¹⁾: Ein 3jähriges Kind spielt an einem Dienstagabend mit einer Schachtel Abmagerungspillen, eine perorale Aufnahme wird nicht beobachtet. Nachträglich geben die Eltern an, das Kind habe maximal 1 Dragée à 50 mg d-Np eingenommen. In der Nacht erwacht das Kind um 03 Uhr, ist nervös und will sich immer wieder ankleiden. Daneben werden wiederkehrende periorale Automatismen sowie häufiges Wackeln mit dem Kopf beobachtet. Ohne zu schlafen ist das Kind die ganze Zeit bis zum Mittwochabend in mittlerem Grade erregt und zeigt ständig Dyskinesien. Trotz Sedation mit Methaqualon und Diphenhydramin schläft es erst am Donnerstag früh gegen 02 Uhr erstmals wieder ein. Am Donnerstagnachmittag beginnt es wieder zu essen, nachdem es weiterhin mit dem Kopf gewackelt und inzwischen Durchfälle bekommen hat. – Das eingenommene Präparat enthält zusätzlich die Laxantien Diphesatin (5 mg) und Extr. Betulae (60 mg).

Fallbeispiel B (68268): Eine 20jährige adipöse Frau nimmt zur Gewichtsreduktion seit kurzer Zeit etwa 100 mg d-Np/Tag, was bereits einer leichten Überdosierung entsprechen dürfte (s. Dosierungsempfehlungen auf S. 12). Sie wird zunehmend nervös und ärgert sich eines Abends derart über ihre Figur, dass sie aufs Mal ca. 700 mg d-Np (in Tropfen-Form) einnimmt. Gleichzeitig schluckt sie damit die beiden Lösungsvermittler Koffein (ca. 600 mg) und Alkohol (ca. 2 g). Sie schläft die ganze Nacht nicht, beklagt sich über Zittern am ganzen Körper, Fieber (wurde nicht gemessen), Schweissausbrüche, Gangstörungen und Halluzinationen. Wegen Atembeschwerden sucht sie am nächsten Tag den Arzt auf. Die verabreichten 2x 100 mg Chlordiazepoxid bringen keine Linderung, weshalb die Patientin 18 Stunden nach der d-Np-Einnahme hospitalisiert wird. Im Spital ist sie eretisch aber orientiert, schwitzt deutlich bei glühend heisser Haut und zittert am ganzen Körper. Es bestehen eine Gangunsicherheit (Chlordiazepoxid- oder d-Np-Effekt?) und Mydriase. Mit Ausnahme der Nervosität klingen die Symptome innert weniger Stunden ab.

Wie bereits oben angetönt, bestehen bei einer d-Np-Vergiftung Agitation, Schlaflosigkeit, Schwitzen, Mydriase und Tachykardie; eventuell kommen noch Erbrechen, Automatismen und Halluzinationen hinzu. Eine vollständige Liste der dem STIZ gemeldeten Symptome findet sich in Tabelle 9 auf Seite 17. Darin wird auch die Häufigkeit der einzelnen Symptome erwähnt und es werden Hinweise auf weitere Erläuterungen gegeben.

1) Der Fall wurde, wie aus seiner Rapport-Nummer ersichtlich ist, dem STIZ nach Abschluss unserer Sammelperiode gemeldet.

Tabelle 8: Ausgewählte ¹⁾ vergleichende Symptomatologie bei d-Norpseudoephedrin, Khat, Ephedrin und Amphetamin: eigene Kasuistik und Angaben aus der Literatur ²⁾

Symptom	d-Np			Khat		Ephedrin		Amphetamin	
1. Zentrale Effekte									
Anorexie	STIZ	2	47	42	62			31	70
Schlaflosigkeit	STIZ	47	86 dl	61	66	70	85	54	70
Agitation	STIZ	47	61 ct	3	62	70		31	70
Zittern	STIZ			3	62	70	85	31	70
Akuter exogener Reaktionstyp (mit/ohne Halluzinationen etc.)	STIZ	55 p	109 p	3	61	56	85	11	70
Zentrale Krämpfe	STIZ (?)	47 dlt	61 ct	3				31	70
Koma und Sopor	STIZ							31	70
Initiale ZNS-Depression	STIZ								
Sekundäre ZNS-Depression	STIZ			62	70				
Ataxie, Astasie	STIZ							70	
Muskelhypertonie, -Verkrampfung	STIZ	2							
Athetoide Bewegungen	STIZ			3					
Automatismen, Stereotypien	STIZ			62				30	
Logorrhoe	STIZ			2	3			54	70
Dysarthrie	STIZ			62					
Weinen-Schreien	STIZ			3				70	
(Paranoide) Angst, Panik	STIZ			61	66	70	85	54	
Euphorie, Manie	STIZ			61	66				
Temperaturanstieg	STIZ			62	96	69		+53	69
Atemstimulation	STIZ	47 dlt	61 ct	42	96				
Apnoe, Atemdepression	STIZ							70	
2. Herz-Kreislauf-Effekte									
Tachykardie	STIZ	10	61 ct	46	61	70		31	70
Bradykardie	STIZ	2	86 dl	61	62				
Herzrhythmusstörungen	STIZ			42				+53	70
Herzinfarkt, akutes Herzversagen	—			61	96			+53	
Lungenödem	—			61	96				
Meningeale Blutungen	—			61	96			23	+53
Blutdruckanstieg, -Krisen	STIZ	2	86 dl	46	62	69	85	69	70
Blutdruckabfall	—			61	62				
Blässe	STIZ	86 dl		62					
Rubeose	STIZ			62	96			31	54
3. Weitere sympathikomimetische Effekte									
Schwitzen	STIZ	47 dl		46	96	70		31	54
Mydriase	STIZ	47 dl	61 ct	3	62			30	31
Harnverhaltung	STIZ			66		70	85	70	
4. Gastro-intestinale Effekte									
Mundtrockenheit	STIZ	2	86 dl	62	96			30	70
Nausea	STIZ			62	96	70			
Erbrechen	STIZ			62	96	70			
Obstipation	STIZ	86 dl		46	66			70	
Durchfälle	STIZ			62					
Bauchschmerzen, -krämpfe	STIZ			62	96				
5. Subjektive Beschwerden									
Kopfweh	STIZ			62		70			
Herzsensationen	STIZ			46	62	70	85	70	
6. Tendenz zur Abhängigkeit									
Dosissteigerung	STIZ			96				70	73
Abusus	STIZ			3	61	59		11	51

Legende: STIZ : Fälle aus unserer Kasuistik
† vor Referenznummer : Todesfälle mit dieser Ursache
c hinter Referenznummer : Effekt gilt für Cathin
dl hinter Referenznummer : Effekt gilt für d,l-Norpseudoephedrin
l hinter Referenznummer : Effekt gilt für l-Norpseudoephedrin
p hinter Referenznummer : Effekt gilt für Phenylpropanolamin (d,l-Norephedrin)
t hinter Referenznummer : tierexperimentelle Ergebnisse

1) Eine Liste aller dem STIZ gemeldeten Symptome und ihre Häufigkeit in unserem Untersuchungsgut findet sich in Tabelle 9 auf Seite 17.
2) Absichtliche Beschränkung auf jeweils zwei Literaturhinweise. Zur weiteren Orientierung können Standardwerke der Pharmakologie bzw. solche über Medikamenten-Nebenwirkungen und Toxikologie konsultiert werden (z. B. 70).

Tabelle 9: Häufigkeit der einzelnen Symptome bei 191 Zwischenfällen mit d-Norpseudoephedrin

Symptom	Kinder bis 14 J. N _K = 87	Erwachsene ab 15 J. N _E = 104	Total N = 191	Erläuterungen s. S.
1. Zentrale Effekte				
Anorexie	5	2	7	
Schlaflosigkeit ¹⁾	20	11	31	19 ff.
Agitation ¹⁾	55	46	101	19, 21 f.
Zittern	3	9	12	
Hyperreflexie	5	2	7	
Areflexie, pathologische Reflexe	—	5	5	
Zentrale Krämpfe	1	2	3	23
Koma und Sopor ³⁾	1	10	11	23
Initiale ZNS-Depression	14	15	29	21 f.
Sekundäre ZNS-Depression	14	14	28	22
Ataxie, Astasie	3	4	7	19, 35
Muskelhypertonie, -Verkrampfung	1	6	7	
Athetotische Bewegungen	1	1	2	
Automatismen, Stereotypien	10	1	11	19, 25
Logorrhoe	5	3	8	26
Dysarthrie	—	1	1	
Weinen-Schreien	16	6	22	26
Angst, Panik	1	14	15	
Euphorie, Manie	—	7	7	
Halluzinationen, Wahnideen ¹⁾	3	7	10	23
Delir, Verwirrung	2	10	12	
Temperaturanstieg	2	1	3	
Atemstimulation	5	8	13	
Apnoe, Atemdepression	1	4	5	
2. Herz-Kreislauf-Effekte				
Tachykardie	31	31	62	27 f., 30 f.
Bradykardie	—	2	2	27 f., 30 f.
Herzrhythmusstörungen	1	4	5	27 ff.
Blutdruckanstieg	5	17	22	27, 29 ff.
„Kollapsneigung“	—	2	2	
Blässe, marmorierte Haut	10	3	13	
Kalte Extremitäten	2	—	2	
Rubeose	4	3	7	
Zyanose ²⁾	1	1	2	
3. Weitere sympathikomimetische Effekte				
Schwitzen	12	9	21	
Mydriase	20	17	37	19
Miose ²⁾	2	—	2	
Harnverhaltung	1	—	1	
4. Gastro-intestinale Effekte				
Mundtrockenheit	—	1	1	
Nausea	2	1	3	
Erbrechen	17	10	27	18, 32
Obstipation	1	—	1	19 f.
Durchfälle	6	1	7	19 f.
Bauchweh, -krämpfe	3	2	5	
5. Subjektive Beschwerden				
Schwindel	1	5	6	
Kopfweh	—	1	1	
Herzsensationen	2	9	11	
Dyspnoe	—	4	4	
Parästhesien	1	8	9	
6. Laborbefunde				
Blut-Leukozytose	2	—	2	
Azetonurie	4	—	4	
Proteinurie	2	1	3	
Glukosurie	1	—	1	

1) Zum akuten exogenen Reaktionstyp gehörendes Symptom (Erläuterungen s. S. 23).

2) Für d-Np atypisches Symptom

3) Angegebene Häufigkeit für d-Np aufgrund zahlreicher Begleitstoffe *nicht* signifikant.

4.2.2 Zeitliche Verhältnisse und Dosisabhängigkeit bei einmaliger Aufnahme von d-Norspuedoephedrin

Neben dem Häufigen und Üblichen im zeitlichen Ablauf der Vergiftungs-Symptomatologie liefert unser Untersuchungsgut eine ganze Reihe von Ausnahmen, was dem Beratungsdienst des STIZ eine umfassendere Auskunft erlaubt.

a) Latenzzeiten

Als übliche Latenzzeit zwischen der peroralen Aufnahme von d-Np und dem Auftreten der ersten Wirkungszeichen gilt unserer Erfahrung nach eine Zeitspanne von 20 Minuten bis zu 2 Stunden. Diese Beobachtung steht in Einklang mit der raschen und vollständigen Resorption des d-Np durch die gastrointestinale Schleimhaut. Daneben haben wir auch Fälle mit kürzeren Latenzen beobachtet. Solche Fälle weisen meist eine ausgeprägtere Symptomatik auf. Bei längerer Latenzzeit hingegen sind die Symptome eher schwächer ausgeprägt und von kürzerer Dauer. Hierbei kommen folgende Möglichkeiten in Frage: Einnahme einer kleinen d-Np-Dosis; Einnahme eines Retardpräparates; Resorptionsverzögerung bei guter renaler Elimination. Ob auch individuelle Unterschiede, z. B. eine gewisse Unempfindlichkeit gegenüber dem d-Np, eine Rolle spielen, wissen wir nicht; aus unserem Untersuchungsgut könnte man es annehmen.

Abweichungen von einer üblichen Latenzzeit sind in der Kasuistik des STIZ häufig. So soll die Latenzzeit in 12 Fällen ganz kurz gewesen sein und weniger als 20 Minuten betragen haben: Erbrechen, Rubeose und (z. T. starke) Agitation sind die Initialsymptome bei den Kindern, Schlaflosigkeit, Herzklopfen und Agitation bei den Erwachsenen. In fünf der erwähnten 12 Fälle ist das Medikament in Tropfenform eingenommen worden, was die Resorption des d-Np beschleunigt. Ein initiales Erbrechen kann durch Reizung des obersten Magen-Darm-Traktes durch die Dragées bedingt sein. Das Erbrechen ist deswegen für die Bestimmung der Latenzzeit unzuverlässig. Das gleiche gilt für die im Zusammenhang mit suizidaler oder reaktiver Einnahme stehende Nervosität, die durchaus sympathikomimetische Effekte wie Schlaflosigkeit, Herzklopfen und Erregung vorwegnehmen kann. Daher nehmen wir an, dass in unserem Untersuchungsgut der eine oder andere Zusatzfaktor zur Verkürzung der Latenzzeit beigetragen hat. Andererseits kennen wir vier Ingestionsunfälle bei Kindern, die während 2½ Stunden (2 Fälle) sowie während 8 und 10 Stunden sicher symptomfrei geblieben sind¹⁾ und erst anschliessend meist ausgeprägte und langdauernde (typische) Symptome gezeigt haben. Eine wirkstoffinduzierte Resorptionsverzögerung, wie sie ELLINWOOD (30) nach der Einnahme grosser Amphetamindosen beschrieben hat, ist für das d-Np in der Literatur bisher nicht bekannt. Unsere Fälle mit langer Latenzzeit lassen sich zum Teil anders erklären. Es fällt z. B. auf, dass die beiden oben erwähnten Kinder mit Symptomfreiheit bis zu 8 und 10 Stunden nach Einnahme von d-Np je ein Depotpräparat erwischt haben; die Resorptionsverzögerung beruht hier möglicherweise auf der galenischen Darreichungsform.

Wollten wir die lange Latenz mit einer Resorptionsverzögerung erklären, so müssten wir einen minimalen Wirkstoffspiegel (Schwellenwert) annehmen, unter welchem keine Symptome auftreten. Kleine Dosen müssten dann *a priori* unwirksam sein, doch gerade dies können wir aufgrund unserer Kasuistik nicht bestätigen (s. S. 20 f.). Ein anderes *pharmakokinetisches Modell* kommt unseren Beobachtungen wesentlich näher: danach würde d-Np in einem tiefen Kompartiment²⁾, das gleichzeitig dem Wirkungsort von d-Np entspricht oder jenem unmittelbar

1) In 45 weiteren Fällen sind Symptome nach 3 bis 12 oder gar 24 Stunden erstmals erwähnt. Die Annahme jedoch, dass es sich hierbei um Latenzzeiten handelt, ist nicht statthaft. Daher werden diese Fälle hier ebenso wenig erwähnt wie jene anderen mit teilweise stundenlangem initialer ZNS-Depression und somit verzögertem Auftreten von Agitation oder anderen typischen Symptomen (s. S. 21 f.).

2) Tiefe Kompartimente (z. B. Fettgewebe, Foetus, Empyem) sind vom Blutkompartiment durch eine Schranke getrennt, welche die Diffusion eines Pharmakons sowohl in der Verteilungs- wie in der Eliminationsphase hemmt. Ist das tiefe Kompartiment gleichzeitig Wirkungsort, so treten im Vergleich zum Blutspiegelverhalten die Symptome verzögert auf und dauern nach Entleerung des Blutkompartiments noch an.

vorgelagert ist, aktiv gespeichert und selbst bei niedrigem Blutspiegel (z. B. bei Depotpräparaten, bei Resorptionsverzögerung) *aktiv akkumuliert*. Unter Beachtung der raschen und totalen Elimination von d-Np über die Nieren – 80-100 % in den ersten 24 Stunden (67, 110) – müsste es sich um ein sehr kleines tiefes Kompartiment handeln, möglicherweise um die sympathischen präsynaptischen Vesikeln (39). Wenn diese Annahme stimmen sollte, wäre das d-Np vorwiegend über eine indirekte adrenerge Stimulation wirksam (s. S. 6). Dieses Modell kann nun insofern ergänzt werden, als der Vorgang der aktiven Akkumulation von d-Np je nach Individuum sehr verschieden schnell erfolgen würde. Damit liessen sich nicht nur die verschiedenen langen Latenzzeiten und die z. T. extrem lange Wirkungsdauer erklären, sondern ebenso das von Person zu Person unterschiedliche Ansprechen auf d-Np und die in 7 Fällen erwähnte Steigerung der Symptome über die ersten 8 bis 18 Stunden! Es handelt sich gehäuft um Fälle mit Einnahme von Depotpräparaten, sodass eine aktive Akkumulation über die beobachteten Zeiträume durchaus denkbar wäre. Hier sind weitere Untersuchungen wünschenswert.

Über die Latenzzeit stellen wir zusammenfassend fest: sie lässt sich nie genau voraussagen, beträgt aber üblicherweise 20 Minuten bis zu 2 Stunden, in Einzelfällen auch wesentlich mehr; bei der Einnahme eines Depotpräparates beweist eine Symptommfreiheit über die ersten 8 bis 10 Stunden noch nicht, dass kein d-Np eingenommen wurde oder dass keine Symptome mehr auftreten werden. Ähnlich grosse Streuungen können bezüglich protrahierter Verstärkung der Symptome bis zu 18 Stunden nach der d-Np-Einnahme beobachtet werden.

b) Symptombdauer

Die *durchschnittliche* Symptombdauer bei einmaliger d-Np-Überdosierung beträgt in unserem Untersuchungsgut etwa 4 bis 14 Stunden. Demgegenüber ist die *maximale* Wirkungsdauer je nach Vergiftungssymptom verschieden (s. Tab. 10) und lässt sich nur anhand von einigen Einzelfällen eruieren. Meistens ist allerdings das Ende der Symptome in den studierten Konsultationsprotokollen nur lückenhaft angegeben.

Tabelle 10: Maximale Symptombdauer

Symptom	Dauer ab Ingestion
Agitation	bis zu 24-36 Std.
Schlaflosigkeit	mehr als 24 Std.
Tachykardie	bis zu 36 Std.
Herzrhythmusstörungen	bis zu 4 Tagen
Mydriase	bis zu 2 Tagen
Automatismen	bis zu 13 Std.
Ataxie	bis zu 2 Tagen

Die in unserem Untersuchungsgut aufgetretenen Durchfälle gehen vermutlich auf den Zusatz von Diphesatin zum d-Np-Präparat zurück¹⁾. In 6 auswertbaren Fällen, darunter 5 Kindern von 1-2 Jahren, sind die Durchfälle 5-20 Stunden nach der Medikamenteneinnahme beobachtet worden. Es scheint dabei eine Dosis-Wirkdauer-Beziehung zu bestehen, indem trotz proportionaler Laxans-Dosierung bei kleiner d-Np-Menge die Durchfälle relativ früh, d. h. 5-12 Stunden nach der Medikamenteneinnahme aufgetreten sind, jedoch erst nach 18 bzw. 20 Stunden bei 2 Kindern, die grosse Mengen (400-500 mg) d-Np eingenommen haben sollen.

Sind die beobachteten Durchfälle wirklich auf den Diphesatinzusatz zurückzuführen, oder könnte es sich um eine echte d-Np-Wirkung handeln? Entsprechende Literaturangaben fehlen, und in unserer Kasuistik findet sich kein einziger Fall, in welchem ohne Diphesatin Durchfälle aufgetreten wären. Die Hersteller d-Np-haltiger Medikamente setzen häufig Diphesatin oder laxierende Pflanzenextrakte zu, da z. B. Ephedrin mittels Erschlaffung der Darm-Längsmuskulatur infolge Alpha- und Betastimulation regelmässig eine Obstipation verursacht (49). Amphetamin kann hingegen sowohl zu Obstipation als auch zu Durchfällen führen, der Effekt ist trotz eindeutiger Tonussteigerung an den analen Sphinkteren weder konstant noch voraussehbar (39, 49). In unserer Kasuistik findet sich lediglich 1 Fall (18671) mit Obstipation bei einem anderthalbjährigen Kind, welches nicht nur d-Np, sondern gleichzeitig auch Diphesatin in hoher Dosis eingenommen und starke, typische Vergiftungserscheinungen gezeigt hat. Trotz Diphesatin-Einnahme ist es hier nicht zu Durchfällen gekommen.

1) Der Zusatz von laxierenden Pflanzenextrakten (Extr. Rhiz. Rhei, Rhamni Frang. und Rhamni Pursh.) hat in unserer Kasuistik selbst bei hohen Dosen nie zu Durchfällen geführt, ebensowenig die alleinige Therapie mit Kohle und Laxans.

Von den Khatkonsumenten ist es bekannt, dass sie an chronischer Obstipation leiden und dass der Laxantienabusus in jenen Ländern sehr genau dem Khat-Konsum parallel läuft, wie es sich z. B. während und nach einer kurzen Khat-Prohibitionsphase in Nordjemen im Jahr 1957 herausgestellt hat (62, 66). Zusammen mit der Kasuistik des STIZ darf daher angenommen werden, dass d-Np einen obstipierenden Effekt besitzt, dass dieser etwa der eingenommenen Dosis parallel geht und sogar die Wirkung von z. T. beträchtlichen Diphesatin-Dosen aufzuschieben vermag oder den Effekt geringer Diphesatin-Dosen praktisch aufhebt. So fehlt z. B. eine Diarrhoe in 28 auswertbaren Fällen¹⁾ mit Diphesatin-Dosen von 2-15 mg bei Kindern bzw. bis ca. 45 mg bei Erwachsenen. Ob die Effekte auf den Darm bei Langzeiteinnahme von d-Np sich von denjenigen bei akuter Überdosierung unterscheiden, kann aufgrund unseres Untersuchungsgutes nicht beurteilt werden: Angaben über einen gleichzeitigen Laxantien- und d-Np-Abusus liegen mit Ausnahme der Fälle mit entsprechenden Kombinationspräparaten nicht vor.

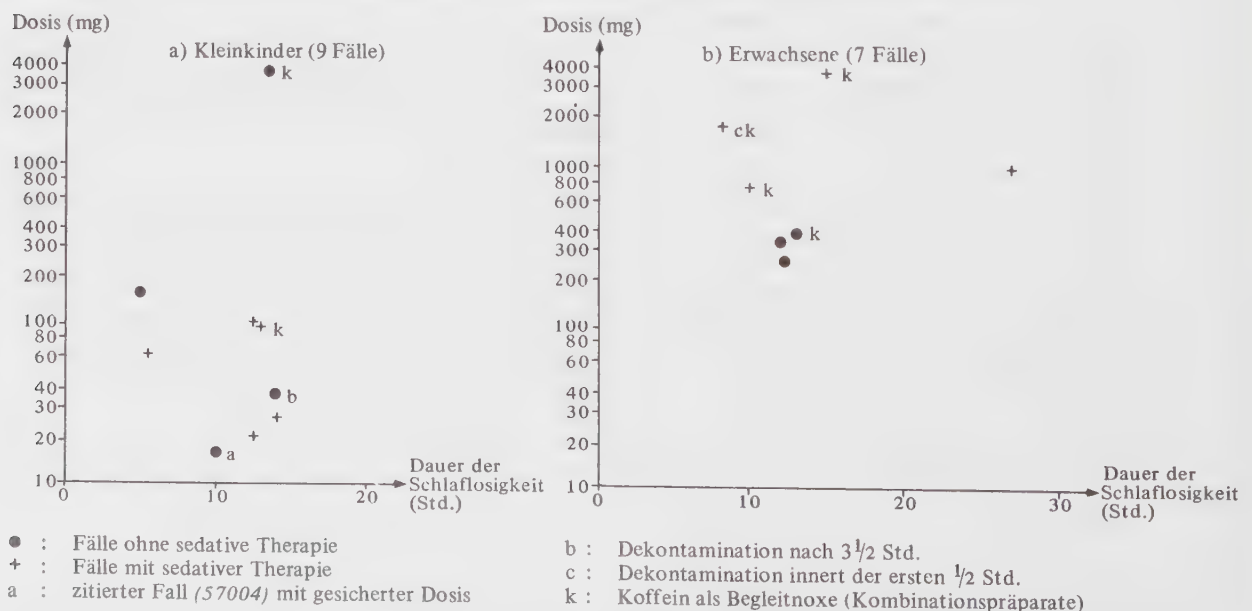
c) Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung ist bei allen Symptomen einzeln und anhand verschiedener Parameter geprüft worden. Wir finden in unserer Kasuistik einzelne Symptome (wie Logorrhoe, Blutdruckanstieg und Herzrhythmusstörungen) ausschliesslich bei einer grösseren d-Np-Dosis. Im Gegensatz dazu sind die häufigen Symptome wie Agitation, Schlaflosigkeit, Mydriase, Tachykardie oder der akute exogene Reaktionstyp in allen Dosisbereichen vorhanden. Das mag die Ursache darin haben, dass die gemachten Dosisangaben eher einer Schätzung als der Realität entsprechen (s. S. 7) oder dass es eben eine ganz breite Streuung bezüglich Ansprechbarkeit auf d-Np gibt. Öfter findet man die Literaturangabe, dass eine bestimmte Dosis d-Np sichtbare Effekte bei einigen Versuchspersonen auslöst, andere aber darauf überhaupt in keiner Weise reagieren (10, 46, 86). Dies trifft auch in unserem Untersuchungsgut zu, wie folgende Beispiele zeigen.

In drei Fällen mit Schlaflosigkeit kennen wir genau die Dosis aufgrund der Einnahmesituation (Medikamentenverwechslung durch die Mutter bzw. Einnahme einer bestimmten, bereitgelegten Menge). So erwischt ein 8-jähriger Knabe 35 mg d-Np gegen 18.40 Uhr. Bei leichter Agitation kann er 4 Stunden später noch immer nicht schlafen (60032). Genau dieselbe Dosis erwischt ein anderthalbjähriges Mädchen gegen 18 Uhr und schläft lediglich verzögert ein (59025). Ein drittes Kleinkind ist hingegen nach nur 15 mg d-Np (gegen 20 Uhr verabreicht) die ganze Nacht bis 06 Uhr wach (57004).

Aus diesen drei Fällen lässt sich keine Dosis-Wirkungs-Beziehung ablesen, und ähnlich liegen die Verhältnisse, wenn wir die auswertbaren Fälle mit geschätzter Dosis hinzuziehen (s. Abb. 2).

Abbildung 2: Fragliche Dosis-Effekt-Beziehung am Beispiel der Schlaflosigkeit bei Kindern und Erwachsenen



1) Fälle mit Rückantwort, bei welchen keine Dekontamination (Emesis, Magenspülung, Laxantien- und Kohle-Verabreichung) innert 2 1/2 Stunden gemacht wurde und bei welchen keine Dauereinnahme oder obstipierende Zusatzstoffe bekannt sind.

Sowohl beim Kleinkind als auch beim Erwachsenen zeigt sich deutlich, wie stark die Schätzung der Dosis und die individuelle Empfindlichkeit auf d-Np interferieren. Da beide Altersgruppen als in sich geschlossen gelten dürfen und weitere Variablen ausgeschaltet oder namentlich erwähnt werden (das jeweils unbekannte Urin-pH ausgenommen, s. S. 33), kann vermutet werden, dass bei akuten Überdosierungen mit d-Np generell keine allgemeingültige Dosis-Effekt-Beziehung besteht. Jedenfalls ist unser Untersuchungsgut nicht geeignet, eine solche nachzuweisen. Immerhin ist die Häufung von 10-15stündiger Schlaflosigkeit beachtenswert (12 von 16 Fällen mit Schlaflosigkeit von fünf bis ca. 27 Stunden). Das Phänomen könnte darauf hindeuten, dass neben der individuellen Empfindlichkeit vor allem noch pharmakokinetische Momente eine besondere Rolle spielen. Uns sind jedoch keine entsprechende Daten bekannt. Möglicherweise könnten wiederholt durchgeführte Wirkstoffbestimmungen im Blut und Urin weiterhelfen.

4.2.3 Agitation und ZNS-Depression

Die Agitation ist bei weitem das am häufigsten genannte Symptom. Bezogen auf die Suizidversuche und die peroralen akzidentellen Vergiftungen bei Kindern mit bekanntem Verlauf entsprechen die 101 Fälle einer Häufigkeit von 64 %. Die Dauer der Agitation ist höchst unterschiedlich: meist beträgt sie weniger als 24 Stunden, in Einzelfällen kann sie jedoch länger sein. Die Agitation kann aber auch fehlen. Beachtenswert sind nicht nur die sehr variable Ausprägung, die z. T. lange Latenz oder die über lange Zeit sich hinziehende Verstärkung (s. S. 18), sondern ebenso der in mehreren Fällen beobachtete, *phasenweise Verlauf*. Dabei kann es intermittierend zur Normalisierung oder gar zu einer vorübergehenden ZNS-Depression kommen, was z. B. die Beurteilung einer sedativen Therapie (über deren Effekte s. S. 34 f.) erschwert oder gar verunmöglicht. In der Literatur finden sich bei Vergiftungen mit Amphetamin und seinen Verwandten unseres Wissens lediglich einphasige oder zweiphasige Verläufe beschrieben: Entweder fehlt eine sekundäre ZNS-Depression (Einphasigkeit), oder der typischen Agitation folgt eine "Abstinenz- bzw. Erholungsphase" in Form von Müdigkeit und Schlaf (49, 59, 62, 70). Einzig bei Vergiftungen durch Amphetamin/Methamphetamin kombiniert mit einem Barbiturat oder Meprobamat zitieren ESPELIN & DONE (31) in 4 von 11 akzidentellen Ingestionsunfällen bei Kindern eine zusätzliche kurze Schlafphase, bevor es zu einer meist starken Agitation kommt. Die Autoren führen diese initiale ZNS-Depression wohl zu recht auf das gleichzeitig eingenommene Hypnotikum zurück. Unsere Erfahrungen zeigen jedoch, dass bei Vergiftungen mit d-Np eine initiale ZNS-Depression und mehrphasige Verläufe auch dann auftreten können, wenn keine zusätzlichen Begleitstoffe eingenommen worden sind.

a) Initiale ZNS-Depression

Ohne Beteiligung von anderen Noxen kommt es nach einer Latenzzeit bis zu 4 Stunden bei 15 Kindern im Alter von 1-4 Jahren zu einer initialen ZNS-Depression von kurzer bis 4stündiger Dauer. Die eingenommenen d-Np-Dosen sollen 12,5 bis 500 mg betragen oder sind gänzlich unbekannt. In 4 dieser 15 Fälle kann es sich um einen normalen oder verlängerten Mittagsschlaf gehandelt haben, die initiale ZNS-Depression wäre dann nicht oder nur teilweise durch d-Np bedingt. In 5 der 15 Fälle folgt der initialen ZNS-Depression eine Agitation, in 9 Fällen andere Symptome¹⁾. Zweimal soll Müdigkeit das einzige Symptom gewesen sein.

1) Hierher passt auch das auf S. 15 zitierte Fallbeispiel A, das dem STIZ ausserhalb unserer Studie bekannt wurde.

Bei Erwachsenen mit initialer ZNS-Depression (14 Fälle) liegt die eingenommene d-Np-Dosis zwischen 200 und 1 400 mg. Die Latenz bis zu den ersten Vergiftungssymptomen beträgt eine Stunde (3 Fälle), einmal ist sie kürzer, und in je einem Fall dauert sie angeblich mehrere bzw. 14 Stunden. Nur in einem Falle ist auch die Dauer der initialen-ZNS-Depression bekannt (3 Stunden).

Interessanterweise finden sich ähnliche Resultate bei Tierversuchen. Eine initiale absolute Körperruhe beobachtete BRÜCKE, wenn er seinen Mäusen grosse Dosen Cathin s. c. spritzte; allmählich ging diese auffallende Körperruhe, die bei Versuchen mit kleinen Dosen ausblieb, dann in Agitation über (15). In einem anderen Versuch erhielten Hunde 6 Wochen lang d-Np. Wurde der Versuch mit grossen Dosen durchgeführt, so reagierten die Hunde nach 2-3 Wochen auf eine erneute Dosis d-Np nicht mehr mit Agitation sondern mit ungewöhnlicher Ruhe und Inaktivität. Auch dieser Effekt ist an eine höhere Dosis gebunden und fehlt bei kleineren Dosierungen (105).

Die initiale ZNS-Depression ist ein ungeklärtes Phänomen, weitere Untersuchungen und Beobachtungen in dieser Richtung sind wünschenswert. Wahrscheinlich handelt es sich um einen echten Effekt von d-Np. In unserem Untersuchungsgut findet sie sich vor allem bei Kleinkindern, sie steht hier bezüglich Häufigkeit an 7. Stelle aller Vergiftungssymptome. Etwas seltener tritt sie auch bei Erwachsenen auf. Soweit man den in den untersuchten Protokollen gemachten Dosisangaben glauben darf, besteht keine Dosisabhängigkeit. Eher beobachteten wir eine Abhängigkeit von der (individuell sehr verschieden ausgeprägten) Stärke der nachfolgenden Agitation: je stärker diese ausfällt, umso kürzer ist die vorangehende ZNS-Depression (maximal 2½ Stunden); und je schwächer die nachfolgende Agitation ist, desto eher sind lange Phasen von initialer ZNS-Depression (bis zu 6 Stunden in unserer Kasuistik) möglich. Wir wissen nicht, ob bei den Kleinkindern eine spezielle Reaktionslage vorliegt oder ob sich auf diese Weise das generell grössere kindliche Schlafbedürfnis manifestiert. Es ist auffällig, dass die initiale ZNS-Depression (mit Ausnahme des Fallbeispiels A auf S. 15) nicht in der Nacht sondern in der Zeit zwischen 12 und 18 Uhr auftritt. Schliesslich erinnert dieses Phänomen an die paradoxe ZNS-Wirkung von Fenfluramin, einem weiteren Appetitzügler mit Amphetamin-Grundstruktur jedoch ohne nähere Beziehung zu d-Np. Fenfluramin soll keine Stimulation oder Agitation verursachen sondern höchstens zu einer Sedation führen, daher die Empfehlung, diesen ebenfalls psychische Abhängigkeit erzeugenden Appetitzügler abends einzunehmen (9, 84).

b) Sekundäre ZNS-Depression

Eine Sekundäre ZNS-Depression nach einer primären Agitation, wie sie in der oben zitierten Literatur beschrieben wird, ist in unserem Untersuchungsgut ein seltenes Ereignis. Lediglich 3 Kinder (von 1½ bis 2¼ Jahren) sowie 1 Erwachsener zeigen sie; dabei sehen wir von den Fällen mit sedativer Therapie (11 Kinder von 1-3 Jahren und 5 Erwachsenen) bzw. mit Kombinationsvergiftungen (meist d-Np mit einem Barbiturat und/oder Alkohol; 8 Erwachsene) ab. Die sekundäre ZNS-Depression tritt uneinheitlich nach 4-14 Stunden auf und dauert in je 1 Fall 3 bzw. 8 Stunden. Neben der Seltenheit dieser sekundären ZNS-Depression sticht der bei 2 Kindern gleichzeitig beobachtete mehrphasige Verlauf hervor, gekennzeichnet durch die Abfolge: starke Agitation → Müdigkeit bzw. Schlaf → erneute Agitation. Eines dieser Kinder hat vor dem Einsetzen der Vergiftungssymptome einen Mittagschlaf gemacht. In beiden Fällen verschwindet die Symptomatologie nach etwa 22-24 Stunden. Die eingenommene Dosis ist einmal unbekannt, im anderen Fall beträgt sie angeblich 140 mg d-Np.

Die sekundäre ZNS-Depression kann, solange sie nicht den Abschluss der Vergiftungssymptomatologie bildet, weder als echtes Entzugssymptom noch als "Erschöpfung" bzw. "Erholungsschlaf" gewertet werden, wie dies bei Amphetamin geschieht (31, 49, 59, 62). Vielmehr stellt sich die Frage, ob gewisse Phasen abgeschwächter und fehlender Agitation oder gar Schlafphasen zum Wirkungsspektrum von d-Np gehören.

c) Bewusstlosigkeit, Koma und zentrale Krämpfe

In unserer Kasuistik gibt es keinen einzigen Fall, bei welchem d-Np als alleinige Ursache für zentrale Krämpfe in Frage kommt. Zwölf Erwachsene und ein Kleinkind sind angeblich bewusstlos und nicht mehr weckbar. Zwei der Erwachsenen weisen zusätzlich epileptiforme Krämpfe auf, beim Kleinkind werden vom behandelnden Arzt bald unregelmässige Zuckungen, bald leichte Krämpfe angegeben. (s. Beispiel unten).

- Bei den *Erwachsenen* sind in 8 Fällen zusätzliche Wirkstoffe in grösserer Dosierung im Spiel, nämlich Alkohol (4 Fälle), Barbiturate (2 Fälle), Neuroleptika und Heroin (je 1 Fall) sowie verschiedene weitere Stoffe. Ein Patient verdient besonders erwähnt zu werden: er ist soporös, weist tonisch-klonische Krämpfe auf und hat neun verschiedene Begleitnoxe eingenommen, unter anderen auch Bromide, Neuroleptika und Pyrazolonderivate, die alle in Überdosierung zu zentralen Krämpfen führen können. – In zwei Fällen besteht eine komitierende Schädigung. Die eine Patientin mit wechselnd soporösem Zustand ist nach der Einnahme von d-Np und weiteren Begleitstoffen in suizidaler Absicht aus dem Fenster gesprungen und hat sich eine Schädelbasisfraktur zugezogen. Die andere Patientin erleidet einen epileptiformen Anfall aus vermeintlich voller Gesundheit: erst das nachträglich angefertigte EEG ergibt den bisher stummen und unbekannten frontotemporalen Herd. – In drei Fällen sind die Patientinnen beim behandelnden Arzt weckbar, sie seien aber jeweils nach dem Suizidversuch bewusstlos aufgefunden worden. Allein schon aus der geschilderten Situation und dem Verlauf erscheinen die anamnestischen Angaben nicht stichhaltig genug, um die angegebene Bewusstlosigkeit dem d-Np anzulasten.
- Ein 3-jähriger Knabe erbricht $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Einnahme von angeblich 40 d-Np-haltigen Dragées etwa die Hälfte derselben wieder und bleibt dann bis zur Magenspülung symptomfrei. Wenig später, d. h. $3\frac{1}{2}$ Stunden nach Einnahme der Dragées treten ein komatöser Zustand und die erwähnten Zuckungen auf; nach etwa 24 Stunden ist das Sensorium aufgeheitet und die (leichten) Krämpfe hören wieder auf. Als Therapie bekommt er Diazepam, Heptabarbital sowie zwei verschiedene Pyrazolonderivate; die zeitlichen Verhältnisse der durchgeführten Therapien kennen wir trotz Rückinformation allerdings nicht genau. Dies ist von Bedeutung, denn es wäre möglich, dass der komatöse Zustand im Zusammenhang mit der medikamentösen Sedation oder mit der Magenspülung (Resorptionsbeschleunigung?) aufgetreten ist. Auch ist nicht klar, ob die beschriebenen Zuckungen als zentrale Krämpfe oder als extrapyramidale Symptome aufzufassen sind; wie bereits bei einem der Erwachsenen sind auch hier potentiell krampfauslösende Pyrazolonderivate im Spiel.

Bis es unter d-Np also zu gefährlich tiefer ZNS-Depression oder zu zentralen Krämpfen kommt, braucht es entweder grosse Wirkstoffdosen, oder es müssen andere Momente hinzukommen wie ein pathologischer Vor- oder Begleitumstand bzw. die Einnahme von zusätzlichen sedierenden oder krampfauslösenden Substanzen. Als Möglichkeit muss aber der behandelnde Arzt Koma und epileptiforme bei Überdosierung mit d-Np im Auge behalten, da er lange nicht immer von vornherein über die genaue Dosis des eingenommenen d-Np, die Reaktionslage des Patienten, die Begleitnoxe und vorbestehende pathologische Zustände informiert sein kann.

4.2.4 Akuter Exogener Reaktionstyp (AER)¹⁾

Das Auftreten eines AER gehört zu den eindrucklichsten Auswirkungen eines Medikamentes, indem unmittelbar der gewohnte Kontakt zur Um- und Mitwelt im wahrsten Sinne des Wortes erschüttert wird. Solche an sich unspezifische Reaktionen sind bei Überdosierungen mit Amphetamin und Ephedrin als sog. "Amphetamin-" bzw. "Ephedrinpsychosen" bekannt. In der Literatur (11, 19, 54, 60, 90) wird dabei wiederholt auf die angsterfüllte Stimmungslage und eben solche Wahnvorstellungen und Halluzinationen aufmerksam gemacht. Über analoge, ebenfalls vorwiegend angstgeladene AER bei übermässigem Khatkonsum berichten verschiedene Autoren (3, 42, 61, 66), hingegen findet man nur selten entsprechende Angaben bei

1) Nicht unter den Begriff des AER gehören Fälle, bei denen Euphorie, Angst oder starke Agitation ohne zusätzliche psychische, mnestiche, affektive oder Gedankenstörungen bzw. ohne Desorientierung oder Verwirrung auftreten. Ebenso wird hier ein Fall aus unserer Kasuistik mit Psychose bei sonst mangelhaften Angaben nicht berücksichtigt.

d-Np (113). Der erste uns in der Schweiz¹⁾ bekanntgewordene Fall ereignete sich 1968, d. h. bereits 1 Jahr nach der Zulassung des Wirkstoffes. Insgesamt lassen sich bis zum Abschluss unserer Studie (Sommer 1976) 24 solcher Fälle registrieren. Damit liegt die Häufigkeit des AER in unserem Untersuchungsgut bei 10 %. Das Verhältnis der Geschlechter ist auffallend und von der allgemeinen Verteilung in unserer Kasuistik (weiblich : männlich = 4,2 : 1, s. S. 10) abweichend: elf Frauen (darunter ein 14jähriges Mädchen) stehen 6 Männern gegenüber (2 weitere Kinder sowie 1 Fall mit unbekanntem Geschlecht sind nicht eingerechnet). In 3 der 24 Fälle sind Begleitnoxen bekannt: intravenöse Selbst-Applikation von alkohol- und koffeinhaltigen d-Np-Tropfen bei 2 Männern, übermässiger Alkoholkonsum bei einem Mann mit früherem AER nach Einnahme von Amfepramon (Appetitzügler der Ephedringruppe, s. S. 6).

a) Akuter exogener Reaktionstyp mit Halluzinationen und Wahnideen (13 Fälle, davon 2 Kleinkinder)

Das klinische Erscheinungsbild ist vielfältig und besteht aus einer wechselnden Kombination von Halluzinationen (9 Fälle; Kribbeln, Stimmen, unbekannte andere), von Wahnvorstellungen und Verfolgungsideen (6 Fälle) und von mehr oder weniger deutlichen paranoiden Zügen (6 Fälle). Oft findet sich eine Stimmungslabilität oder Dysphorie, eine Euphorie hingegen ist nur einmal zu beobachten; sie wechselt kurz darauf in Angst und Verzweiflung. Die Patienten sind entweder delirant, verwirrt oder bei klarem Bewusstsein. Die Agitation kann ganz in den Hintergrund treten oder im Gegenteil mit Logorrhoe und lautem Schreien im Vordergrund stehen: insbesondere zeigen die beiden halluzinierenden Kleinkinder einen ausgeprägten Erregungszustand. In zwei Fällen sind Objektbeschädigungen festzustellen. Die aggressiven Tendenzen richten sich in einem Falle zusätzlich gegen den Patienten selbst, während im anderen Fall der Patient auch auf (unbeteiligte) Dritte einschlägt. Einmal aufgetreten, klingen die dargestellten Symptome entweder innert mehrerer Stunden oder innert weniger bis zu 7 Tagen ab (in einem Falle innert 12 Tagen), was für die exogene Intoxikation typisch ist und gegen eine endogene Psychose mit in der Regel längerem, rezidivierendem Verlauf spricht.

Nicht jedesmal tritt der AER wirklich akut und nach einmaliger d-Np-Einnahme auf (wie z. B. bei den Ingestionsunfällen der Kinder); in 3 Fällen entwickelt er sich innert Tagen bzw. in einem weiteren Fall sogar über Wochen zunehmend; solche Entwicklungen sind bei Amphetamin typisch (11, 19, 54, 90) bei Ephedrin sogar die Regel (70). Diese 4 Personen nahmen das Mittel seit einem oder mehreren Monaten (3mal gesichert in Überdosierung) ein; der eine Patient hatte bereits früher einen AER unter Amfepramon durchgemacht, ohne dass Anhaltspunkte für eine Psychose bestanden hätten. Ein anderer Patient hatte 17 Jahre früher zweimal an einer Alkoholhalluzinose gelitten.

Bei drei Patienten wird kurz vor dem Ausbruch des AER eine *Dosissteigerung* bei der d-Np-Einnahme beobachtet, bei weiteren 5 Erwachsenen ist ebenfalls eine chronische d-Np-Einnahme (z. T. über Jahre!) bekannt. In 3 Fällen fehlen entsprechende Angaben.

Der Fall eines 14jährigen Mädchens wirft die Frage auf, ob d-Np eine Psychose auslösen kann, wie dies für Amphetamin und Ephedrin bekannt ist (11, 56, 70, 85) und sowohl für Phenylpropanolamin (55, 109) als auch für Khat diskutiert wird (3). Eine schlüssige Antwort kann mit unserem Untersuchungsgut nicht gegeben werden. Das betreffende Mädchen nimmt einen oder zwei Tage (evtl. auch 10 Tage) lang d-Np ein und fällt aus voller Gesundheit plötzlich in einen halluzinatorischen, delirant-verwirrten Zustand. Der Verlauf sei zunächst wie bei einer katatonen Schizophrenie gewesen, der weitere Verlauf ist uns jedoch unbekannt.

1) Bereits damals wird von der betreffenden Klinikdirektion die Gesundheitsbehörde des Kantons Zürich (mit Kopie ans STIZ) von dem Zwischenfall in Kenntnis gesetzt mit der Bitte, d-Np-haltige Präparate der Rezeptpflicht zu unterstellen.

b) Akuter exogener Reaktionstyp ohne Wahnideen oder Halluzinationen (11 Fälle, davon 4 Kleinkinder)

Bei den vier Kleinkindern (1 1/2 bis 3 1/2-jährig) steht der ausgeprägte Erregungszustand im Mittelpunkt des Geschehens. Typisch dabei sind Schreien, Toben und wiederholtes Rennen, kopfvoran gegen die Wand. Ein derartiger Zustand kann kaum noch als starke Agitation bezeichnet werden.

Bei den Erwachsenen kommen in unserer Kasuistik zusätzlich zur stets vorhandenen Agitation (sie steigert sich in 2 Fällen zu einem ausgesprochenen Erregungszustand) maniforme Reaktionen, Veränderungen von Stimmung und Affektivität, Angstzustände und Reizbarkeit vor. Auch werden Störungen der Sprache, des Gedankengangs, lautes Schreien sowie katatonies Verhalten und Desorientierung beobachtet.

In allen Fällen klingen die Symptome innert 6 bis 24 Stunden wieder ab, in 4 Fällen können die Erwachsenen ambulant überwacht und behandelt werden. In drei Fällen liegt Gewöhnung oder Abusus vor, die gemachten Angaben lauten "seit 2 Wochen", "seit Monaten" bzw. "seit mindestens sieben Jahren". In den anderen Fällen (ausgenommen die akzidentellen Ingestionsunfälle bei den 4 Kleinkindern) fehlen Angaben über frühere Einnahme von d-Np. Ein Patient ist bereits 1 und 4 Jahre vor dem akuten Ereignis wegen paranoider Psychose hospitalisiert gewesen und steht unter Dauertherapie mit Neuroleptika. Die Tatsache, dass das Ereignis mit Störung des Gedankengangs, Agitation und Angstzustand charakterisiert ist und sich innert 24 Stunden zurückbildet, spricht für das Vorliegen eines durch d-Np induzierten AER. Ein neuerlicher, selbst abortiver Schizophrenieschub hätte wohl langwieriger verlaufen müssen.

4.2.5 Automatismen, Stereotypen und Verbigerationen¹⁾

Etwa jedes 10. Kind unseres Untersuchungsgutes mit manifester d-Np-Überdosierung weist Automatismen oder Stereotypen auf. Unter den Erwachsenen ist nur ein Fall mit Zuckungen der Gesichtsmuskulatur bekannt. Damit zeigt sich eine grössere Empfindlichkeit des kindlichen extrapyramidalen Systems gegenüber d-Np. Ähnliche Verhältnisse sind auch für die Antihistaminika bekannt. Auch bei diesen sind vor allem die Kinder betroffen, oft mit Kopf- und Schultermuskeln (sog. neck-face-Syndrom). Es ist unklar, ob die Mechanismen der erwähnten extrapyramidalen Störungen für d-Np und für die Antihistaminika die gleichen sind. Jedenfalls finden sich in unserer Kasuistik beinahe identische Symptome, wie sie bei Antihistaminika-Überdosierung beschrieben sind (4). So werden eine oder mehrere der folgenden, andauernden, stereotypen Handlungen rapportiert:

- Hinwenden des Blickes an immer dieselbe Stelle;
- Zucken oder Bewegen der Unterlippe, der ganzen Mundpartie oder des ganzen Gesichtes;
- Herausstrecken oder Hinaus-Hinein-Bewegen der Zunge bis zur Schaumbildung aus dem Mund; Schlecken, Lutschen an einem Tuch;
- Wortverbigerationen (ein einziger Fall: 1 1/2-jähriges Mädchen);
- Zupfen an den Haaren, über-den-Kopf-fahren oder Reiben der Augen mit den Händen, Kratzen am Hals, Nesteln am Körper, Zappeln und heftiges Bewegen mit den Armen, an-den-Körper-Anziehen von Armen und Beinen, gegen-die-Wand-Rennen mit dem Kopf.

1) Automatismen sind Handlungen, die ohne den Willen des Patienten ablaufen. Unter Stereotypie ist die häufige Wiederholung einer gleichen, sinnlos erscheinenden Bewegung oder Stellung zu verstehen. Die Verbigeration schliesslich stellt eine sprachliche Stereotypie dar (98).

Gerade das letzte Symptom bildet einen Übergang zur starken Agitation oder auch zum akuten exogenen Reaktionstyp, ist aber von diesen durch die dauernde Wiederholung desselben Bewegungsablaufes einigermaßen zu unterscheiden.

In unserer Kasuistik treten Automatismen und Stereotypien unabhängig von der eingenommenen Dosis auf; hingegen scheinen sie in enger Beziehung zu ausgeprägter und langandauernder Agitation und Schlaflosigkeit zu stehen. Sie können bereits kurze Zeit oder erst 5-6 Stunden nach der d-Np-Einnahme auftreten; sie klingen zwischen einigen bis zu 24 Stunden nach der d-Np-Einnahme ab. In unseren Fällen werden keine Therapieversuche unternommen, z. B. mit Akineton® (enthält Biperiden), welches z. T. bei Antihistaminika-induzierten Automatismen eingesetzt wird. Wir können diesbezüglich also keine Erfahrungen wiedergeben.

4.2.6 Logorrhoe¹⁾

Diese wird bei total 5 Kleinkindern erst ab 2¼ Jahren beobachtet, was vermutlich mit der Sprachentwicklung zusammenhängt. Während aber jugendliche und erwachsene Khatkonsumenten die Logorrhoe geradezu suchen²⁾, stellt die Logorrhoe bei Kindern nach der akzidentellen Einnahme von d-Np ein eindeutiges, oft initiales Vergiftungssymptom dar. Sie tritt kurze Zeit oder aber erst 5 Stunden nach der d-Np-Einnahme auf und dauert 4 oder mehr Stunden. Meist ist sie von langer und/oder starker Agitation begleitet. Die geschätzten eingenommenen d-Np-Dosen liegen alle über 100 mg. Die Logorrhoe grenzt sich deutlich ab gegen Verbigerationen, man findet weder Übergänge noch Kombinationen: es handelt sich also vermutlich um zwei voneinander unabhängige Symptome.

Bei den Erwachsenen, die in unserer Kasuistik eine Logorrhoe aufweisen, liegt jedesmal die Einnahme einer grösseren Alkoholmenge vor, sodass die Logorrhoe nicht allein dem d-Np zugeschrieben werden kann.

4.2.7 Weinen und Schreien

Weinen und Schreien werden bei 6 Erwachsenen und bei 16 Kleinkindern, die sich mit d-Np vergiftet haben, beobachtet. Insbesondere bei den Kindern zählen wir dieses Symptom daher zu den häufigen Vergiftungs-Symptomen; entsprechende Literaturangaben lassen sich nur bei Khatintoxikationen (Erwachsene!) finden (3). Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen können Weinen und Schreien Ausdruck eines akuten exogenen Reaktionstyps (mit oder ohne Verwirrung und paranoiden Ängsten) sein. Bei den Erwachsenen kommt in vielen Fällen aber auch der psychische Stress beim Suizidversuch oder (seltener) die Stimmungs-labilität bei gleichzeitigem übermässigem Alkoholkonsum ursächlich in Frage. Bei den Kindern fehlen Suizidversuch und Alkoholkonsum als aetiologische Faktoren; hingegen darf angenommen werden, dass Weinen und Schreien Ausdruck dafür sind, wie hilflos sie der ungewohnten äusseren und inneren Situation gegenüberstehen: Eine sprachliche Kommunikation und intellektuelle Bewältigung ist noch nicht möglich. Interessanterweise liegt die Altersgrenze (2¼ Jahre, die meisten Kinder zählen jedoch 1 bis 1½ Jahre) genau dort, wo die Logorrhoe beginnt, sodass Weinen und Schreien gleichsam als Logorrhoe des noch nicht sprechenden Kindes aufgefasst werden könnten. Weinen und Schreien wären somit Ausdruck

1) Drang zu raschem, unaufhörlichem Reden, oft ohne rechten Sinn und Zusammenhang (98).

2) Die Logorrhoe gehört zur angeregten Stimmung in der Khat-Gruppe ("es bereitet allen Vergnügen, andere und sich zu hören", L. LEWIN, zitiert nach 16).

einer d-Np-Überdosierung. Wenn einzelne Kinder bis zu 12 Stunden lang schreien, so gibt dies möglicherweise die Wirkungsdauer von d-Np wieder. Immerhin ist zu berücksichtigen, dass für den Zeitpunkt des Auftretens sehr wahrscheinlich äussere Faktoren wie Arztbesuch, therapeutische Manipulationen, Isolation von der Mutter bei der Hospitalisation mitbestimmend sind. Anders sind die stark divergierenden Intervalle zwischen der d-Np-Einnahme und dem Beginn des Schreiens (wenige Minuten bis zu 18 Stunden) kaum zu verstehen.

4.2.8 Herz- und Kreislaufstörungen

a) Bisherige Erfahrungen

Bereits 1891 demonstriert Mosso, dass die Khatpflanze das Froschherz stimuliert (42). Allerdings ist bis heute nicht geklärt, ob Khat (und damit sein Hauptwirkstoff d-Np) "ohne praktische Bedeutung auf das Herz-Kreislaufsystem sei" (66), oder ob schwerste Krankheitszustände bis hin zu Angina pectoris und Herzinfarkt mit letalem Ausgang, Lungenödem, Blutdruckkrisen, meningeale Blutungen und Hemiplegien bei Patienten mittleren und fortgeschrittenen Alters auf den meist mehrjährigen Khatabusus zurückzuführen sind (61). LE BRAS & FRÉTILLÉRE (62) stellten an 53 Khatkonsumenten *in Ruhe* allerdings praktisch keine Veränderungen von Puls und Blutdruck fest; *bei der kleinsten Anstrengung* jedoch steigt der Blutdruck übermässig an, was den Autoren zufolge bei entsprechend prädisponierten Personen zu meningealen oder zerebralen Blutungen führen könnte. Erneut ist das Interesse an solchen Nebenwirkungen – diesmal bei d-Np – geweckt worden, als ein anderer Appetitzügler, Aminorex = Menocil[®], in Zusammenhang mit dem Auftreten von pulmonalen Hypertonien gebracht und 1968 aus dem Handel gezogen wurde (40, 41). Die in unserer Zivilisation zunehmend notwendige Gewichtsreduktion bei Herzkranken hat das Interesse weiter anwachsen lassen. Nicht zuletzt sollte auch die in der Schweiz 1977/78 neu zu regelnde Zulassungspraxis für d-Np¹⁾ auf dessen Herz-Kreislauf-Effekt bei Dauereinnahme bzw. bei Einnahme von Medikamenten-Kombination abgestützt werden²⁾.

Der uns zur Verfügung stehenden Literatur entnehmen wir, dass reines d-Np in therapeutischen Dosen von 20-50 mg/Tag *refracta dosi* sowohl bei Normo- wie bei Hypertonikern keinen sicheren Einfluss auf den Blutdruck ausübt und dass die Pulsfrequenz in der Regel nicht verändert wird (10). Jedoch zeigen gesunde Personen vereinzelt (100), Herzkranke in einem grösseren Prozentsatz (10) einen Anstieg der Herzfrequenz. In der Untersuchung von SZELENYI & BRÄUER (100) führen subjektive Begleitsymptome in 2 Fällen zum Absetzen der Medikation. Ein weiterer Autor gibt seine Messresultate nicht preis, rät hingegen zur regelmässigen Kontrolle der klinischen Kreislaufparameter und gegebenenfalls zur Dosis-Reduktion (33). Zwei andere Studien befassen sich mit den Auswirkungen von Norpseudophedrin-*Razemat*: Grössere Dosen bis zu 200 mg führen bei gesunden Probanden zu deutlichen Zeichen der Sympathikusstimulation, wobei von den kardiovaskulären Symptomen jedoch lediglich Herzklopfen erwähnt wird (47). In der zweiten etwas umfangreicheren Arbeit führen 100 mg des Razemats bei 36 adipösen Frauen in den ersten Tagen zu einer leichten Erhöhung des systolischen Blutdruckes und bleiben ohne Einfluss auf die Herzfrequenz. Nach einwöchiger stationärer Therapie ist auch der beschriebene Effekt auf den Blutdruck nicht mehr nachweisbar (Tachyphylaxie); nach intramuskulärer Applikation von 25 mg des Razemats bei 12 Versuchspersonen finden sich etwas ausgeprägtere Blutdrucksteigerungen für die Dauer von ca. einer Stunde (nur in einem Fall steigt der Blutdruck auf 180/120 mmHg), während gleichzeitig ein geringer Abfall der Pulsfrequenz beobachtet werden kann (86).

1) Eine Folge der Unterstellung von Amphetamin und einigen weiteren Substanzen unter das eidgenössische Betäubungsmittelgesetz per 1. 8. 1975; s. S. 6 f.

2) H.-P. JASPERSEN (Mitglied der Rezepturkommission der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel, s. s. 6), persönliche Mitteilung.

Der Vollständigkeit halber sei ferner auf die bedrohlichen Blutdruckkrisen aufmerksam gemacht, die durch gleichzeitige Einnahme eines Sympathikomimetikums und eines Monoaminoxidase-Hemmers entstehen können (24, 68, 71). Weder aus der Literatur noch aus unserer Kasuistik sind jedoch mit d-Np solche Zwischenfälle bekannt. Schliesslich kommen bedrohliche Blutdruckkrisen bei Kombination von Phenylpropanolamin (s. S. 6) mit trizyklischen Antidepressiva bzw. Antihistaminika (27, 48, 89, 91), mit Koffein (81) und sogar ohne bekannte Begleitnoxe vor (38, 93). Weil Beobachtungen über die Herz-Kreislauf-Wirkungen von d-Np bei Langzeiteinnahme und akuter Überdosierung in der Literatur fehlen, werden die entsprechenden Fälle unseres Untersuchungsgutes im Detail dargestellt.

b) Wirkungen am Herzen

Tachykardie ist in unserem Untersuchungsgut weitaus am häufigsten anzutreffen. Es handelt sich meist um belanglose Steigerungen der Herzfrequenz, sodass wir diese Nebenwirkung nur summarisch abhandeln. Hingegen sollen all jene (seltenen) Fälle erwähnt werden, bei denen eine der folgenden Störungen auftreten: Bradykardie; Herz-Rhythmusstörungen; andere Störungen im EKG (s. Kommentar auf S. 30).

Tachykardie (62 Fälle)

In 40 Fällen handelt es sich entweder um eine relative Tachykardie (Pulsbeschleunigung innerhalb des Normbereiches) oder um eine solche mit unbekannter Pulsfrequenz. Absolute Tachykardien¹⁾ finden sich bei 11 Erwachsenen mit Frequenzen bis zu 170/Min. sowie bei 11 Kindern (alle im Alter von 1¼ bis 2½ Jahren) mit Frequenzen bis zu 200/Min.. Während alle Erwachsenen mindestens eine zusätzliche, pulsbeschleunigende Noxe eingenommen haben (Koffein, Alkohol o. a.), fehlt eine solche bei den Kindern – mit einer einzigen Ausnahme. In einem weiteren Ingestionsunfall tritt (nach längerer relativer Tachykardie) erst in jenem Moment eine etwa 2stündige absolute Tachykardie auf, als infolge von Durchfällen ein Flüssigkeitsverlust sich manifestiert. Das Opfer, ein 1½jähriges Kind, hatte gleichzeitig mit dem d-Np auch Diphesatin in vermutlich grösserer Menge eingenommen.

Die Dauer der Pulsbeschleunigung kann ½ bis 24 oder mehr Stunden betragen. Eine sichere Dosisabhängigkeit ist in unseren Fällen nicht auszumachen. Kombinationen mit Blutdruckerhöhung kommen vor (s. dort auf S. 29 f.).

Bradykardie (2 Fälle)

(61823)²⁾ Herzfrequenz 50/Min. während einer nicht näher definierten (allerdings nie beunruhigenden) hypertonen Krise bei einem 18jährigen Patienten, der Koffein als Zusatznoxe eingenommen hat.

(71646) Herzfrequenz 56/Min. bei einem 21jährigen Patienten, der sich am Vortag selbst d-Np in Tropfenform (Koffein und Alkohol als Begleitstoffe enthaltend, s. S. 12) und zusätzlich Morphin in die Armvene injiziert hat; er wird wegen Hepatitis und schlechtem Allgemeinzustand hospitalisiert, die Blutdruckwerte sind uns nicht bekannt.

Arrhythmie und Extrasystolie (5 Fälle)

(18671) "Variabler Galopp" gleichzeitig mit Tachykardie 168/Min. bei einem 1½jährigen Kind. In einem später angefertigten EKG findet sich lediglich eine Sinustachykardie.

(30232) Fragliche Arrhythmie bei nicht näher definierter Tachykardie und Blutdrucksteigerung ca. 7 Stunden nach Tabletteneinnahme bei einer 20jährigen Frau, die allerdings zusätzlich noch Koffein eingenommen hat. Ein EKG-Befund liegt nicht vor, obwohl die Patientin hospitalisiert wird.

(72409) Sinus-Arrhythmie mit abrupten Übergängen von normokarden zu tachykarden Phasen bei einer 16jährigen Patientin. Auch hier liegt eine zusätzliche Einnahme von Koffein und Alkohol vermutlich in grösserer Menge vor.

(54056) Monomorphe ventrikuläre Extrasystolen, z. T. in Salven, und Hebung des ST-Abschnittes links prae-kordial bei einem 16jährigen Mädchen, welches Koffein und weitere, für diesen Befund irrelevante Substanzen eingenommen hat. Die Extrasystolen zeigen sich während Agitationsphasen erstaunlicherweise erst vom 2. bis zum 4. Tag nach der Tabletteneinnahme; initial besteht ein vigiles Koma.

(78174) Unbekannte Rhythmusstörungen bei einem 34jährigen Mann. Auch in diesem Fall ist zusätzlich Koffein und Alkohol eingenommen worden.

1) Pulsfrequenzen, die oberhalb des altersabhängigen Normbereiches liegen, d. h. bei Erwachsenen oberhalb von 100 Schlägen/Min. Bei Kindern vergleiche man die Tabelle 11 im Anhang auf S. 38.

2) Fortlaufende Numerierung der Konsultationsrapporte des STIZ.

Andere Störungen im EKG (5 Fälle)

- (78591) T-Negativität in den praekordialen Ableitungen $V_1 - V_4$ bei einem 24jährigen Patienten. Herzfrequenz und Blutdruck sind hier nicht bekannt.
- (57993) Partieller Rechtsschenkelblock während einer absoluten Tachykardie 140/Min. und einem Blutdruck 145/105 mmHg bei einem alkoholisierten Patienten von 32 Jahren.
- (37433) Partieller Rechtsschenkelblock bei einer 24jährigen Patientin mit schwerster hämolytischer Anämie und einer Tachykardie 120/Min. Die Ätiologie der Hämolyse ist unklar, die Patientin hat d-Np seit über einem Monat eingenommen.
- (54056) Der Fall mit ST-Hebung in $V_3 - V_6$ ist bereits im Abschnitt 'Arrhythmien und Extrasystolien' aufgeführt, s. S. 28.
- (76125) Unbekannte Störungen im EKG bei einer 50jährigen Patientin mit pectanginösen Beschwerden; bekannt sind bei ihr eine Hypertonie und eine Hypercholesterinämie sowie die Dauereinnahme von d-Np seit vielen Jahren.

c) Einflüsse auf den Blutdruck ¹⁾

Ein Abfall des Blutdruckes ist in unserem Untersuchungsgut nicht registriert. Nur bei 2 Fällen wird eine Kollapsneigung ungeklärten Ursprungs erwähnt. Hingegen treten Blutdruck-Steigerungen auf. Als Blutdruckanstieg werden nur Blutdruckwerte angenommen, die die altersentsprechenden Normwerte (s. Tab. 11, S. 38) überschreiten. Der Übersicht halber werden die 21 Fälle in 5 Gruppen aufgeteilt:

- leichter Anstieg des diastolischen Blutdruckes
- leichter Anstieg des systolischen Blutdruckes
- ausgeprägter Blutdruckanstieg
- Blutdruckanstieg unbekannten Ausmasses
- Hypertonie bei Dauereinnahme von d-Np

Leichter Anstieg des diastolischen Blutdruckes (3 Fälle)

- (76949) Blutdruck 130/80 und Pulsfrequenz 88/Min. bei 11 1/2jährigem Mädchen.
- (33767) Blutdruck 150/100 und Tachykardie 120/Min. bei 17jährigem Mädchen; als Zusatznoxe Inhalation von Trichloräthan (Spraydose).
- (57993) Blutdruck 145/105 und Tachykardie 140/Min. bei 32jähriger Frau, die gleichzeitig Koffein und Alkohol eingenommen hat; nach Normalisierung Blutdruck von 110/70.

Leichter Anstieg des systolischen Blutdruckes (2 Fälle)

- (18671) Blutdruck 135/80 und Tachykardie 168/Min. sowie variabler Galopp (s. o.) bei 1 1/2jährigem Kind.
- (76142) Blutdruck 125/85 und Tachykardie von 180/Min. bei 2jährigem Kind.

Ausgeprägter Blutdruckanstieg (10 Fälle)

- (43791) Blutdruck 200/120 und Pulsfrequenz 120/Min. bei 1 1/2jährigem Kind.
- (76114) Blutdruck 180/140 (später normale Werte gemessen und daher diesen Wert angezweifelt) und Pulsfrequenz 116/Min. bei 1 1/2jährigem Kind.
- (75565) Blutdruck 160/120 und Pulsfrequenz 84/Min. bei 16jährigem Mädchen.
- (06608) Blutdruck 190/120 anderthalb Stunden nach d-Np-Einnahme bei 22jähriger Frau.
- (77024) Blutdruck 160/115 14 Stunden nach d-Np-Einnahme bei 22jähriger Frau, die zusätzlich Koffein eingenommen hat.
- (79748) Blutdruck 180/100 und Tachykardie 148/Min. bei 19jährigem Mann, der zusätzlich Koffein und Alkohol eingenommen hat.
- (20814) Blutdruck 180/110 und Tachykardie 120/Min. sowie praekordiale Schmerzen bei 20jähriger Frau, die zusätzlich Alkohol eingenommen hat.
- (62658) Blutdruck systolisch über 200, 1/2 Stunde später Blutdruck 160/80 und Tachykardie 136/Min. bei 20jähriger Patientin, die unter Dauertherapie mit dem Neuroleptikum Clozapin (= Leponex[®]) normalerweise eine Pulsfrequenz von 100/Min. aufweist.
- (75408) Blutdruck 180/120 und Tachykardie 160/Min. bei 18jährigem Mann, der neben d-Np noch Koffein und Alkohol *iv. gespritzt* und zusätzlich noch stark geraucht hat.
- (45087) Blutdruck 185/105 und schlaffe Hemiplegie bei 33jähriger Frau, die unter Dauermedikation mit einem Ovulationshemmer steht; am nächsten Morgen haben sich der Blutdruckanstieg und die Hemiplegie weitgehend zurückgebildet.

1) Alle Blutdruckwerte in mmHg.

Blutdruckanstieg unbekannten Ausmasses (4 Fälle)

- (61823) Hypertone Krise und Bradykardie 50/Min. bei 18jährigem Mann, der zusätzlich noch Koffein eingenommen hat (Blutdruck und Allgemeinzustand jedoch nie lebensbedrohlich).
- (03051) Blutdruckanstieg 6 Stunden nach d-Np-Einnahme bei 16jährigem Mädchen.
- (30232) Blutdruckanstieg und Tachykardie sowie fragliche Arrhythmie bei 20jähriger Frau, welche zusätzlich Koffein eingenommen hat.
- (54722) Blutdruckanstieg und Tachykardie 24 Stunden nach d-Np-Einnahme bei 24jähriger Frau.

Hypertonie bei Dauereinnahme von d-Np (2 Fälle)

- (46190) Blutdruck 150/110 bei einem 35jährigen Mann, der seit langem d-Np als Stimulans einsetzt. Normalisierung des Blutdruckes nach Absetzen von d-Np.
- (76125) Hypertonie als Zufallsbefund bei 50jähriger Patientin mit pectanginösen Beschwerden, unbekannten Störungen im EKG und Hypercholesterinämie. Die Patientin nimmt d-Np seit vielen Jahren.

d) Kommentar

Die Wirkungen von d-Np auf Herz und Kreislauf bestehen vor allem in einer *Tachykardie*, die hinsichtlich der Symptommhäufigkeit an 2. Stelle, gleich hinter der Agitation steht. Ihr Ausmass ist meist gering, doch kommen gelegentlich auch klinisch bedeutsame Tachykardien vor, beispielsweise Herzfrequenzen über 170/Min. bei Erwachsenen; sie haben unseres Wissens aber nur einmal bei einem intravenösen Drogenunfall zum Einsatz von Betablockern geführt.

Im Gegensatz zur Tachykardie, die einer Beta-Stimulation durch d-Np am Herzen entspricht, ist ein *Blutdruckanstieg* und damit das Überwiegen einer Alpha-Stimulation in der Peripherie ein wesentlich selteneres Ereignis¹⁾. Ausgeprägte Formen mit Erhöhung sowohl des diastolischen wie des systolischen Blutdruckes (z. B. 190/120 mmHg bei einer 22jährigen Patientin) kommen zwar vor, lebensbedrohliche Blutdruckkrisen jedoch fanden sich in unserem Untersuchungsgut keine. Bei einem Fall von passagerer Hemiplegie dürfte es sich wahrscheinlich *nicht* um die Folge des durch d-Np verursachten Blutdruckanstieges, sondern eher um die Folge einer durch Ovulationshemmer induzierten arteriellen Thromboembolie gehandelt haben.

Ein Fall von *dauerhafter Hypertonie* unter chronischer Selbstmedikation mit d-Np und Normalisierung des Blutdruckes nach dem Absetzen des Agens verdient besondere Beachtung. Es sind analoge Hypertonien auch bei Khatkonsumenten beschrieben (42, 61). Bei einem zweiten Fall mit Hypertonie unter d-Np-Dauereinnahme steht die Kausalität nicht fest.

In der Literatur finden sich experimentelle Angaben, wonach Stimulantien vom Amphetamin-Typ²⁾ vor allem eine Blutdruck-Erhöhung und reflektorisch einen *Abfall der Pulsfrequenz* verursachen. In dieser Art kann unser Fall (61823) mit Bradykardie bei hypertoner Krise interpretiert werden. Viel häufiger sind aber bei Zwischenfällen mit d-Np gleichzeitige Steigerungen von Herzfrequenz und Blutdruck (10 Fälle) oder wie bereits erwähnt Tachykardie ohne Blutdruckanstieg (62 Fälle).

Bei den *Rhythmusstörungen*, die in unserem Untersuchungsgut selten vorkommen, ist die Rolle von d-Np nicht ganz eindeutig, weil mit Ausnahme eines Falles mit "variablem Galopp" bei einem 1 1/2 jährigen Kind jedesmal auch Koffein und z. T. auch Alkohol eingenommen worden sind. Es kann ferner nicht geklärt werden, ob und allenfalls in welchem Masse bei zwei 16jährigen Mädchen, die einen abrupten Wechsel zwischen normo- und tachykarder Sinus-Arrhythmie bzw. monomorphe ventrikuläre, teilweise in Salven auftretende Extrasystolen aufweisen, ein pathologischer Vorzustand oder die d-Np-bedingte psychomotorische Agitation mit Katecholamin-Ausschüttung massgebend ist.

1) Unseres Wissens sind keine Untersuchungen darüber gemacht worden, ob d-Np allenfalls ähnlich wie Dopamin im Gebiet der Nieren und des Splanchnikus zu einer Vasodilatation führen kann; experimentell führen diverse Amphetaminderivate zu einer vermehrten Diurese und Natriumausscheidung (77).

2) Beim Menschen wird ein solcher kombinierter Effekt sowohl beim Norpseudoeophedrin-Razemat (2, 86) als auch beim Khat-Abusus beobachtet (42).

Ohne Begleiterscheinungen wäre es möglicherweise im einen oder anderen Falle *nicht* zu den beobachteten Rhythmusstörungen gekommen, obwohl in 4 der 5 Fälle klinisch starke Vergiftungszeichen vorliegen (heftige und lange Agitation bzw. Halluzinationen) und die eingenommenen Mengen d-Np mit angeblich 150-250 mg bei einem 12 kg schweren Kind sowie 380 und 1 200 bis 1 750 mg bei 4 Erwachsenen einer beachtlichen Überdosierung entsprechen.

Bezüglich Kausalität zwischen der d-Np-Einnahme und den beobachteten, nicht den Herzrhythmus betreffenden *Veränderungen im EKG* müssen ähnliche Vorbehalte angebracht werden. Sowohl bei der T-Negativität in den praekordialen Ableitungen $V_1 - V_4$ bei jüngeren Erwachsenen als auch bei einem partiellen Rechtsschenkelblock handelt es sich um Befunde, die bei sympathikotoner Reaktionslage bzw. – für den partiellen Rechtsschenkelblock – bei Änderungen der vegetativen Tonuslage bei Herzgesunden vorkommen können (25, 104). Entscheidend für die Beurteilung dieser Befunde – es wäre vom EKG her vor allem an eine myokardiale Ischämie oder an eine Rechtsüberlastung zu denken – sind vielmehr neben der Anamnese das klinische Erscheinungsbild sowie der Verlauf: die beobachtete T-Negativität bildet sich nach mehreren Stunden deutlich zurück, bei anderen EKG-Veränderungen haben wir keine Kenntnis über den Verlauf, ausser in einem Falle von partiellem Rechtsschenkelblock. In diesem Falle besteht eine ganz massive hämolytische Anämie, die eine myokardiale Hypoxie durchaus erklären könnte. In einem letzten Falle sind die EKG-Störungen nicht näher spezifiziert. Diese 50jährige Patientin mit pektanginösen Beschwerden, Hypertonie und Hypercholesterinämie¹⁾ konsumiert seit vielen Jahren regelmässig d-Np. Bei ihr spielen möglicherweise pathologische Vorzustände eine bedeutende Rolle. Aus unseren Erfahrungen ergibt sich die Notwendigkeit, vor allem bei nicht mehr ganz jungen oder bei herzkranken Personen, die unter d-Np-(Selbst-) Medikation stehen, nach kardiovaskulären Nebenwirkungen zu suchen.

Allgemein kann festgehalten werden, dass die individuellen Unterschiede bezüglich Herz- und Kreislaufwirkungen von d-Np ganz beträchtlich sein können, worauf bereits ROSE (86) – und bei Khat HODGKINSON (110) – in ihren Untersuchungen (z. T. an Freiwilligen) hinweisen. Im Vergleich mit den Beobachtungen von saudiarabischen und ostafrikanischen Khat-Konsumenten sind in unserem Krankengut ernstere Herzrhythmusstörungen und Blutdruckkrisen auf wenige Einzelfälle beschränkt. Allerdings lassen sich die beiden zur Diskussion stehenden Populationen aufgrund ihrer völlig anderen medizinischen Grundversorgung, Ernährungsweise, Alter- und Geschlechtsverteilung nur mit grossem Vorbehalt vergleichen: die Khat-Konsumenten sind meist unterernährte Männer, während wir in unserer Kasuistik vor allem normal ernährte Kinder und jüngere Frauen haben. Es ist durchaus denkbar, dass bei längerem und ausgedehnterem d-Np-Gebrauch bei älteren Leuten unserer Zivilisation vermehrt Fälle mit Hypertonie und deren Folgeerkrankungen auftreten würden. In der Schweiz ist der Wirkstoff erst seit 12 Jahren zugelassen, während Khat seit Jahrhunderten gekaut wird (2, 62, 67, 96) und Herzkreislaufsymptome vor allem bei älteren Leuten mit jahrelangem Khat-Abusus auftreten (42, 61, 62, 66).

Schliesslich sei auf die Kontraindikationen einer d-Np-Einnahme hingewiesen:

- a) Die gleichzeitige Einnahme von Monoaminoxidase-Hemmern gilt als absolute Kontraindikation (24, 68, 71).
- b) Herzkrankheiten, Hypertonie, Hyperthyreose sowie kombinierte Einnahme von d-Np mit Anticholinergika, Antihistaminika und Antidepressiva stellen ausgesprochene Gefahrenmomente dar und sind als relative Kontraindikationen aufzufassen.

Aus all diesen Überlegungen kann eine schärfere Zulassungspraxis für d-Np-haltige Präparate²⁾ nur begrüsst werden.

1) Bei 19 übergewichtigen Patienten wird 3 und 6 Wochen nach Beginn einer medikamentösen Therapie mit d-Np ein leichter Abfall des Serumcholesterins beschrieben (100).

2) Diese Präparate unterstehen seit 1.1.1978 in der Schweiz der einfachen Rezeptpflicht (s. S. 7).

4.3 Therapie der d-Norpseudoephedrinvergiftung

4.3.1 Dekontamination

Es zeigt sich anhand unseres Kollektivs, dass nur eine frühzeitige Dekontamination das Auftreten von Symptomen zu verhindern vermag: Von 33 Patienten, bei denen die Emesis induziert oder die Magenspülung durchgeführt wird, bleiben 26 symptomfrei. Bei diesen 26 Patienten erfolgt die Dekontamination innert der ersten 1 1/2 Stunden nach der (bei Kleinkindern z. T. nur vermuteten) Wirkstoffeinnahme, noch bevor irgendwelche Vergiftungszeichen aufgetreten sind. In den übrigen 7 Fällen, bei denen angeblich hohe d-Np-Dosen eingenommen worden sind, treten nach der Dekontamination Symptome auf (auch bei ihnen ist die Dekontamination vor dem Auftreten von Vergiftungszeichen vorgenommen worden). Zum Vergleich erwähnen wir die 66 unfallmässigen d-Np-Vergiftungen von Kindern, bei denen keine Dekontamination durchgeführt wird. Nur acht derselben bleiben symptomfrei.

In 5 von total 78 Fällen können bei der Dekontamination – 15 bis 50 Minuten nach der d-Np-Einnahme – Dragées bzw. Reste von solchen sichtlich eliminiert werden, in einem weiteren Fall weist die Magenspülflüssigkeit 2 Stunden nach der Wirkstoffeinnahme noch die Farbe der Brausetabletten auf, die das Kleinkind unaufgelöst geschluckt hat.

Ob eine Dekontamination bei bereits vorhandenen Symptomen sinnvoll ist, hängt weitgehend von der seit der Einnahme verstrichenen Zeit und von der vermuteten Dosis ab. Ferner sind mögliche Begleitnoxen zu berücksichtigen. Es ist bekannt, dass es bei Amphetaminvergiftungen zu einer Resorptionsverzögerung infolge Wirkstoff-Retention im Magen kommen kann (30, 99). Jedoch wissen wir nicht, ob dieser Mechanismus auch für das d-Np gilt und ob er für die z. T. beträchtlichen Latenzzeiten bei der d-Np-Vergiftung (s. S. 18) mitverantwortlich ist. Unsere Fälle, bei denen die Dekontamination bei bereits vorhandenen Symptomen erfolgt, sind bezüglich des Nutzens dieser Massnahme nicht auswertbar, es fehlen quantifizierbare Angaben und Wirkstoffbestimmungen im ausgeheberten Mageninhalt. Bei vier von 26 akzidentellen d-Np-Vergiftungen von Kindern verstärken sich die Symptome, die bereits vor der Dekontamination eingesetzt haben, trotz (oder wegen?) dieser Dekontamination. Bei den 18 Erwachsenen mit derselben Ausgangslage ist ein solches Phänomen nicht zu verzeichnen.

Zur Methode der allgemeinen Dekontamination des Magen-Darmtraktes existiert eine ausführliche Literatur (s. z. B. 64, 106 bzw. toxikologische Standardwerke). Was das d-Np betrifft, so bestehen vom Wirkstoff her keine Kontraindikationen für die Induktion der Emesis. Erbrechen gehört sogar zur Symptomatologie der d-Np-Vergiftung. Dieses Symptom tritt aber nicht regelmässig auf. Bei 16 Fällen mit spontanem Erbrechen innert der ersten Minuten bis Stunden treten trotzdem mehr oder weniger stark ausgeprägte Vergiftungssymptome auf. Das beweist, dass selbst das frühzeitige spontane Erbrechen (mit oder ohne sichtbare Tabletten im Erbrochenen) keine wirksame Dekontamination darstellt, dass vielmehr eine solche gegebenenfalls noch nachzuholen ist.

4.3.2 Medizinalkohle und salinische Abführmittel

In unserem Untersuchungsgut erhalten lediglich 4 Kinder und 1 Erwachsener Kohle und Laxans als alleinige Behandlung. Bei einem der Kinder tritt nach dieser Massnahme Erbrechen als einziges Symptom auf; die drei anderen Kinder und ein 28jähriger Mann, der 125 mg d-Np eingenommen hat (Medikamentenverwechslung) bleiben symptomlos.

Die Wirksamkeit der Kohle scheint unbestritten zu sein. Sie soll daher zusammen mit einem salinischen Laxans in jedem Falle einer d-Np-Einnahme und unabhängig von weiteren Dekontaminationsmassnahmen verabreicht werden. In Spätfällen kann man über den Nutzen der peroralen Gabe von Kohle und Laxans geteilter Meinung sein, denn d-Np wird - wenigstens bei kleinen Mengen - rasch und vollständig resorbiert (5, 67, 110, 111).

Im Zweifelsfall ist die Massnahme jedoch angebracht, denn die Kohle ist ungiftig; auch vom salinischen Laxans ist keine ernsthafte Nebenwirkung zu befürchten, sofern Natriumsulfat verwendet wird¹⁾. Man kann einzig die Laxans-Dosis um etwa ein Drittel oder auch um die Hälfte reduzieren, wenn es sich um eines der gebräuchlichen Präparate handelt, die eine Kombination des d-Np mit dem Laxans Diphesatin enthalten (s. Tab. 4, S. 11). Als Dosierungsrichtwerte gelten im STIZ (12, 65): 50 g Kohle und 30 g Natriumsulfat bei Erwachsenen bzw. 6-10 g Kohle und 2-8 g Natriumsulfat bei Kleinkindern.

Wird Kohle peroral gegeben, so können gleichzeitig oder nachfolgend peroral verabreichte Medikamente (Sedativa etc.) an Wirksamkeit einbüßen. Diese sollten deshalb parenteral oder als Suppositorien verabreicht werden.

4.3.3 Forcierte Diurese

Die Effektivität dieser Massnahme lässt sich anhand unseres Untersuchungsgutes nicht dokumentieren. Sie wird bei drei Kindern und drei Erwachsenen angewendet, es bleibt jedoch nur ein Kind symptomlos, bei welchem zusätzlich die Magenspülung vorgenommen wird. In vier anderen Fällen verschwinden die Symptome unter medikamentöser Sedation erst nach 12 bis 24 Stunden, in einem weiteren Fall dauern die Symptome weniger lang.

Ideale renale Eliminationsverhältnisse liegen bei einem sauren pH des Urins vor. Neben der pH-unabhängigen quantitativen glomerulären Filtration ist das d-Np im sauren Primärharn wegen seines pKa-Wertes von 9,40²⁾ fast vollständig dissoziiert und wird in dieser ionisierten Form tubulär nicht mehr rückresorbiert. Damit übereinstimmend zeigen BECKETT und andere Autoren, dass die renale Ausscheidung des unveränderten d-Np³⁾ bei einem Urin-pH von 4 bis 5 nicht von der Urinmenge, sondern einzig und allein vom momentanen Blutspiegel abhängig ist! (7, 8, 103). Während sich im sauren Urin die Elimination von d-Np nicht von derjenigen des Amphetamins unterscheidet, bestehen Differenzen in der Ausscheidung der beiden Stoffe bei neutralem oder gar alkalischem Urin, bei welchem d-Np und Amphetamin nur noch zum Teil in der ionisierten Form vorliegen. Da nun Amphetamin im nicht-ionisierten Zustand kaum mehr wasserlöslich ist, wird bei neutralem und alkalischem Urin der nicht-ionisierte Anteil fortwährend tubulär rückresorbiert und so die renale Elimination teilweise oder (bei pH 8) ganz umgangen (8). Das d-Np ist hingegen dank seiner im Vergleich zu Amphetamin zusätzlichen Hydroxylgruppe am α -C-Atom (s. Fig. 1, S. 5) auch in nicht-ionisiertem Zustand, also bei neutralem und alkalischem Milieu immer noch recht gut wasserlöslich, und wird daher in viel geringerem Masse tubulär rückresorbiert als das Amphetamin. Allerdings ist die Eliminationsrate von d-Np bei neutralem und alkalischem Urin gegenüber saurem Urin auch reduziert und nicht nur vom Blutspiegel, sondern auch von der Urinmenge abhängig (110, 111). Anders ausgedrückt lässt sich die an sich schon gute renale Ausscheidung des d-Np noch fördern: entweder durch Ansäuerung des Urins oder (bei neutralem bzw. leicht alkalischem Urin) durch Erhöhen des Urinvolumens.

1) Verwendet man Magnesiumsulfat, so sind bei schwerster Niereninsuffizienz und wiederholter Anwendung in kurzen Zeitabständen Magnesiumvergiftungen möglich. Andere als salinische Laxantien sollten nicht verwendet werden, da sie erst im Kolon ihre Wirksamkeit entfalten.

2) Der angegebene pKa-Wert gilt bei einer Temperatur von 25 ° C, er liegt in unmittelbarer Nähe des pKa-Wertes von Amphetamin: pKa = 9,90 (70, 107). Die beiden verwandten Stoffe verhalten sich damit bezüglich Dissoziation praktisch genau gleich.

3) Ein Metabolischer Abbau von d-Np findet im menschlichen Körper nicht statt (67, 74, 110).

Therapeutisch ist unseres Erachtens von der Ansäuerung des Urins abzusehen wegen der notwendigen intensiveren Überwachung, den möglichen Nebenwirkungen (insbesondere Herzrhythmusstörungen) sowie dem verminderten Ansprechen auf verschiedene Medikamente. In der neutralen forcierten Diurese steht uns eine fast ebenso wirksame, viel harmlosere und einfache therapeutische Alternative zur Verfügung. Bei prophylaktischer Anwendung dieser Massnahme (z. B. nach akzidentellen Ingestionsunfällen bei Kindern) wird eine hohe perorale Flüssigkeitszufuhr durchaus genügen.

4.3.4 Dialyse, Hämo-perfusion und Austauschtransfusion

Diese aufwendigen und mit möglichen Komplikationen behafteten Methoden sind zur Behandlung einer d-Np-Vergiftung bei intakter Nierenfunktion als obsolet zu bezeichnen. Sie können allerdings bei schwerster Niereninsuffizienz in Erwägung gezogen werden. Von der Molekülgrösse und den chemisch-physikalischen Eigenschaften her muss das d-Np gut dialysierbar sein, diesbezügliche Untersuchungen sind uns jedoch nicht bekannt (30, 101). Diese Massnahmen sind umso weniger angezeigt, als d-Np allein nicht so protrahierte und schwere Vergiftungen verursacht, dass sich ein derartiger therapeutischer Einsatz rechtfertigen liesse. Bei Kleinkindern käme schlimmstenfalls die Austauschtransfusion in Frage.

4.3.5 Sedativa und Neuroleptika

Medikamente zur Sedation werden in unserem Kollektiv bei Erwachsenen 28mal, bei Kindern 30mal zur Behandlung der psychomotorischen Unruhe eingesetzt¹⁾. Dabei zeigt sich oft, dass die Agitation nur schlecht beeinflussbar ist und wiederholte Gaben von Sedativa erfordert. In gewissen Fällen muss bis zu 24 oder gar 28 Stunden sediert werden.

Der Effekt der Sedation ist bei 14 Erwachsenen und bei 8 Kindern befriedigend. Allgemein tritt er bei Erwachsenen prompt oder rascher ein als bei Kindern, bei letzteren lässt die Agitation erst nach Stunden nach. Zudem ist der Erfolg in 4 Fällen nur ein vorübergehender, und weitere 5 Kinder entwickeln trotz wiederholter Therapieversuche eine anhaltend starke Agitation. Bei den Erwachsenen gibt es nur 2 solche Misserfolge.

In den weitaus meisten Fällen wird zuerst ein Benzodiazepin-Derivat (Chlordiazepoxid, Diazepam, Nitrazepam, Oxazepam) verabreicht und bei nachlassendem bzw. ungenügendem Effekt die Dosis erhöht oder zusätzlich ein Neuroleptikum (Promethazin oder Chlorpromazin) bzw. ein Barbiturat gegeben. In ein paar wenigen Fällen kommen ein Barbiturat bzw. verschiedene Neuroleptika allein oder in beliebiger Kombination zur Anwendung, in einem Falle auch Methaqualon und Diphenhydramin. Ein Vergleich der Wirksamkeit der einzelnen Stoffe ist jedoch bei unseren kleinen Fallzahlen nicht möglich. Die 7 Patienten mit psychotischem Erscheinungsbild erhalten über mehrere Tage oder Wochen Chlorpromazin, Chlorprothixen (Taractan), Clozapin (Leponex), Levopromazin (Nozinan), Thioridazin (Melleril), Haloperidol oder Clomethiazol (Hemineurin).

Bei den Erwachsenen kommt es unter sedativer Therapie 3mal zu einer terminalen Schlafphase (9, mehr als 24 Stunden bzw. unbekannte Zeit nach der Einnahme des d-Np). Bei den Kindern wird unter Sedation ein terminaler Schlaf 5mal beobachtet²⁾ jeweils 10-18 Stunden nach der d-Np-Einnahme. Es ist unklar, ob es sich dabei um die Folge der sedativen Therapie handelt (langsamere Ausscheidung oder Inaktivierung der verwendeten Sedativa im Vergleich zu d-Np) oder um eine letzte Nebenwirkung einer massiv sich manifestierenden d-Np-Überdosierung (s. S. 22).

1) Die Applikationsarten sind in beiden Altersgruppen etwa gleich, d. h. meist rektal oder parenteral, sodass die bessere Wirksamkeit der sedativen Therapie bei Erwachsenen auf einem Placebo-Effekt beruhen könnte.

2) In unserer Kasuistik gibt es nur einmal einen terminalen Schlaf ohne vorherige Sedation: bei einem 2 1/4-jährigen Knaben.

Als weitere mögliche Nebenwirkung der sedativen Therapie sei ein leicht torkelnder Gang bei einem 2¼ jährigen Kind erwähnt, das wiederholte parenterale Sedativa-Gaben benötigt, unter diesen eine kurze Apnoe macht, und nach 15stündiger Agitation für mehrere Stunden endlich einschläft. Als es wieder aufwacht, besteht der torkelnde Gang für weitere 2 Tage.

In der Literatur werden bei Vergiftungen mit Amphetamin die verschiedensten Sedativa empfohlen (4, 26, 34, 52) wobei in erster Linie Benzodiazepine und Barbiturate genannt werden. ELLINWOOD (30) schlägt vor allem Chlorpromazin vor, da es sowohl am Noradrenalin- wie am Dopamin-Rezeptor-Mechanismus einwirke. Auch Calciumbromid und Chloralhydrat werden genannt (37); ESPELIN & DONE (31) setzen bei Kindern Chlorpromazin ein und können diesen Wirkstoff seither sehr empfehlen. Allerdings muss hier vorsichtig dosiert werden wegen möglichen Nebenwirkungen wie plötzlicher Blutdruckabfall, Schock und Apnoe. In neuerer Zeit ist auch Haloperidol im Gespräch (63), eine derartige Therapie hat sich aber noch nicht etabliert.

Aus theoretischen Gründen sollte man unseres Erachtens auf die Verwendung von Stoffen, die potentiell eine Agitation bis zu zentralen Krämpfen auslösen, parasympathikolytisch wirken und meist in Kombinationspräparaten vorkommen (Beruhigungs- und Fieberzäpfchen für Kleinkinder) strikte verzichten, selbst wenn sie eine gewisse sedative Komponente besitzen. Zur Diskussion stehen hier insbesondere die Pyrazolonderivate, Atropin-Analoga, Antihistaminika sowie Bromide und Methaqualon. Geeigneter erscheinen uns Barbiturate, Benzodiazepinderivate und Chloralhydrat gegebenenfalls in wiederholten Dosen. Sie alle verursachen zwar eine gewisse Depression von Atmung und Kreislauf. Diese Effekte sind jedoch harmlos bzw. lassen sich leicht korrigieren, sofern keine Hypovolämie besteht. Auch Chlorpromazin oder Promethazin können eingesetzt werden, sie wirken möglicherweise sogar spezifischer. Entsprechend sind auch die Nebenwirkungen ausgeprägter, vor allem wenn die Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht überschritten wird (sog. Adrenalinumkehr mit massivstem Blutdruckabfall). Der im Vergleich zu Amphetamin relativ schwachen Potenz von d-Np sollte auch bei der sedativen Therapie Rechnung getragen werden. Unter Umständen soll eine nur geringe Abschwächung der Agitation in Kauf genommen werden. Bei der Therapie mit Haloperidol und Clomethiazol liegen unseres Wissens bei Überdosierungen mit Appetitzüglern der Amphetaminreihe noch keine genügenden Erfahrungen vor. Der Einsatz von Narkose und Muskelrelaxantien ist in unseren Fällen nie notwendig geworden.

4.3.6 Weitere Massnahmen

Verschiedene Autoren (13, 30, 31) empfehlen bei Amphetamin-Zwischenfällen, die Patienten an einen geschützten, ruhigen und halbdunklen Ort zu verbringen, um die Agitation und die Angst nicht noch zu steigern. Bei den Kleinkindern wäre in dieser Beziehung vor allem an die psychische Belastung zu denken, welche mit den medizinischen Handgriffen und der Trennung von zu Hause durch die Hospitalisation verbunden sind.

Im übrigen sind die Massnahmen symptomatisch und können bei Tachykardie z. B. in der Anwendung eines Betablockers oder von Diphenytoin (je 1 Fall in unserer Kasuistik) bestehen. Bei erhöhtem Blutdruck oder eigentlichen Blutdruckkrisen kommt Phentolamin (= Regitin®) oder Dihydralazin (= Nepresol®) in Frage. Allerdings gibt es Autoren, die vor der Verwendung von Phentolamin warnen, da bei vorhandener Sympathikusstimulation nicht nur rapide Blutdruckabfälle sondern auch u. U. letale Herzrhythmusstörungen auftreten können (81).

Im allgemeinen kann empfohlen werden, gegebenenfalls diejenigen Medikamente einzusetzen, mit denen der betreffende Arzt die meiste Erfahrung besitzt.

ANHANG

Lochkartenschlüssel¹⁾

Legende: Positionen ohne Pluszeichen entsprechen einer einreihigen Lochung (flache Kerbe); Positionen mit Pluszeichen entsprechen einer doppelreihigen Lochung (tiefe Kerbe).

Kante R

R	Reserveposition
1 / 2 +	Wirkstoffe: andere
1 / 3 +	Adrenalin
1 / 4 +	Amfepramon = Diethylpropion
1 / 5 +	Aminorex
1 / 6 +	Amphetamin-Razemat
2 / 1 +	Dexamphetamin oder Levamphetamin
2 / 3 +	Amphetaminil
2 / 4 +	Barbexaclon
2 / 5 +	Chlorphentermin
2 / 6 +	Dopamin
3 / 1 +	Ethylamphetamin
3 / 2 +	Fenbutrazat
3 / 4 +	Fencamfamin
3 / 5 +	Fenetyllin
3 / 6 +	Fenfluramin
4 / 1 +	Mazindol
4 / 2 +	Mefenorex
4 / 3 +	Mefexamid
4 / 5 +	Methamphetamin
4 / 6 +	Methylphenidat
5 / 1 +	d-Norpseudoephedrin
5 / 2 +	Noradrenalin
5 / 3 +	Pemolin
5 / 4 +	Phendimetrazin
5 / 6 +	Phenmetrazin
6 / 1 +	Phentermin
6 / 2 +	Prolintan
6 / 3 +	Propylhexedrin
6 / 4 +	Rac-Ephedrin
6 / 5 +	Reserveposition
7	nur 1 Wirkstoff aus Position 1-6
7 +	Kombination mehrerer Wirkstoffe aus Pos. 1-6
	Begleitstoffe:
8	Alkohol, Drogen, Sedativa, Hypnotika, exkl. Barbiturate
8 +	Koffein(salizylat), Atropin, Thyreoidea sicca, Secale cornutum
9	Neuroleptika
9 +	Barbiturate
10	Vitamine, Oligoelemente, Laxantien, Schwefel, Al(OH) ₃
10 +	andere
11 / 12 +	Alter: prae- und perinatal
11 / 13 +	0 - 2 Jahre
11 / 14 +	3 - 5 Jahre
12 / 11 +	6 - 9 Jahre
12 / 13 +	10 - 14 Jahre
13 / 11 +	20 - 39 Jahre
13 / 12 +	40 - 59 Jahre
13 / 14 +	über 60 Jahre
14 / 11 +	Erwachsene
14 / 12 +	Säugling, Kleinkind, Kind, Jugendlicher
14 / 13 +	unbekannt
15	Geschlecht: unbekannt
15 +	männlich
16	Dosisangabe: in mg
16 +	in mg/kg Körpergewicht
17	Dosis: unbekannt, unsicher, "eher nichts"
17 +	geschätzt, unbekannt aber Aufnahme vermutet
	Aufnahmesituation:
18 / 19 +	(Kinder-)Unfall vermind. Zurechn.fähigkeit
18 / 20 +	Doping/Drogenunfall peroral
18 / 21 +	Doping/Drogenunfall parenteral
19 / 18 +	Nebenwirkung b. therap. Dosis inkl. Teratog.

Forts. Kante R

19 / 20 +	Verwechslung v. Medikamenten oder (chron.) Überdosierung (selbst/iatrogen)
19 / 21 +	Drug interaction
20 / 18 +	Abstinenzsymptome
20 / 19 +	kriminelle Applikation
20 / 21 +	alle anderen Selbsteinnahmen inkl. Suizidvers.
21 / 18 +	"reaktive" Selbsteinnahme
21 / 19 +	parenteral, iatrogen
21 / 20 +	experimentell, unklar, weitere
22	Gewöhnung/Dauertherapie vorbestehend
22 +	Abusus vorbestehend
23	Schwangerschaft
23 +	Laktation
24	vorbestehende Zustände: andere
24 +	gastrointestinale Veränderungen
25	hepatorenale
25 +	renale
26	endokrine
26 +	Diabetes mellitus
27	chronischer Alkoholismus
27 +	Polytoxikomanie
28	Weitere Angaben zur Epidemiologie vorhanden
28 +	Einnahme unter Alkohol-, Medikamenten- bzw. Drogeneinfluss
III	Übergewicht

Kante U

U	Hyperthermie, akute Infekte vorbestehend
1	pulmonale Veränderungen vorbestehend
1 +	—
2	kardio-vaskuläre
2 +	—
3	neurologisch
3 +	Epilepsie, patholog. EEG
4	kleine Psychiatrie
4 +	grosse Psychiatrie, Halluzinationen
5	bekannte Latenzzeit
5 +	andere Zeitangaben
6	totale Symptombdauer (ab Einnahme gerechnet)
6 +	totale Symptombdauer der schweren Symptome
7	Therapie: keine
7 +	unbekannte/unbekannt ob
8	Flüssigk. per os, Kohle, Laxantien
8 +	talk down
9	Dekontamination (Zeitpkt. s. O/Kante O)
9 +	Dekontamination ergibt noch Tabl.reste
10	Forcierte Diurese
10 +	Saure forcierte Diurese
11	Dialyse, Austauschtransfusion, Hämooperation
11 +	—
12	Narkose, O ₂ -Beatmung, Reanimation
12 +	—
13	Herz-Kreislaufmedikamente
13 +	Monitorkontrolle
14	iv. Infusion ohne nähere Bezeichnung
14 +	Schockbekämpfung, pH-Korrektur
15	Korrektur von BZ und Elektrolyten
15 +	Korrektur anderer Blutwerte
16	Steroide, Antibiot., Mittel g. autonom. Effekte
16 +	andere (z. B. Emesis-Versuche, psychiatr. Nachbetreuung usw.)
17	Neuroleptika (als einzige Sedativa)

1) Verwendete Randlochkarten: doppelreihige Randlochkarte 1/6 DIN/236/ND, Lochkartenwerk Schlitz-Hessen

Forts. Kante U

	Therapie (Forts.)
17 +	Neuroleptika i. Komb. m. anderen Sedativa
18	andere Sedativa allein
18 +	andere Sedativa kombiniert
19	Anruf bzw. Therapie letztlich durch: Laie
19 +	Apotheker, med. Hilfspersonal
20	Arzt in Praxis (ambulant)
20 +	Spital eindeutig ambulant
21	Spital stationär/unbekannt ob stationär
21 +	Verlegung in anderes Spital
22	Erster Anruf durch andere Personen als in Position 19-21 angegeben
22 +	Anrufe durch 3 oder mehr Personen
19/20 u.	19 +/20 Rat des STIZ, zum Arzt zu gehen
19/21, 19 +/21 u.	20/21 Rat des STIZ zur Hospitalisation
23 / 24 +	Klinischer Verlauf/Ausgang: unbekannt
23 / 25 +	unbek. bei Pat., der ins Spital geschickt wurde
23 / 26 +	progredient in Heilung
24 / 23 +	Heilung n. anfängl. Verschlimmerung
24 / 25 +	do. aber schwerer Fall
24 / 26 +	mit Komplikationen, später Heilung
25 / 23 +	mit Paranoia oder Psychose
25 / 24 +	akut letal
25 / 26 +	chron. progredient letal
26 / 23 +	chron. progredient schlechter
26 / 24 +	Defektheilung
26 / 25 +	sicher symptomlos
27	Rückinformation erhalten
27 +	do. aber unbrauchbare Rückinformation
28	Therapie-Dauer (≠ Kontroll-Dauer)
28 +	Hospitalisierungsdauer
IV	Biopsie
IV +	Autopsie
V	Wirkstoffbestimmung gemacht (zusätzlich Lochen d. Organs; Kanten L bzw. O)

Kante L

L	Reserveposition
A	Symptome: Fieber
A +	andere Thermodysgregulation, kalte Extrem.
B	Schwitzen
B +	Schüttelfrost, Piloerektion
C	Flush, Rubeose, Urtikaria, Exanthem
C +	Blässe, Zyanose
Ch	Verlangsamung, Apathie, Depression, Schwäche, Adynamie
Ch +	aggress. Verhalten, Reizbark., manische Reakt.
D	Schlaflosigkeit
D +	andere Schlafstörungen
E	Agitation, Zittern
E +	Krämpfe vor oder ohne ZNS-Depression
F	Müdigkeit, Somnolenz
F +	Sopor, Koma
G	Inappetenz
G +	Foetor aethylicus
H	verwaschene Sprache
H +	Logorrhoe
I	Verwirrt, psych. auffällig, Rausch, Amnesie
I +	Delir, Koma vigilie
J	Automatismen, Stereotypien
J +	Choreaathetosen
K	Mundtrockenheit, Durst, Zungenbrennen
K +	Salivation, Lacrimation
L	Mydriase
L +	Sehstörungen, andere Augenveränd., Miose usw.
M	chronische Fundusveränderungen
M +	akute Fundusveränderungen
N	(subj.): Übelkeit, Nausea, Kopfweh, Schwindel
N +	Pat. kann nicht auf Beinen stehen, ungeklärter Kollaps
O	Nervosität, Agitiertheit, Herzklopfen, Palpitationen, Beklemmung
O +	—
P	besser, sorgenfrei, energiereicher, froh, euphor.
P +	—

Q

Q +	Angst, Schrecken, bad trip, Verfolgungsideen, paranoid
R	Halluzinationen
R +	do. näher spezifiziert, Wahnideen
S	Verhaltensstör., Wadenkrämpfe, Weinen
S +	Dyspnoe
Sch	Bauchweh, Bauchkrämpfe
Sch +	Durchfall, Obstipation
St	andere Magen-Darm-Symptome
St +	Erbrechen
T	Niere, allgemein
T +	Clearance, Harnstoff, Kreatinin usw.
U	Urin Farbe, Menge
U +	Urin chemisch + Sediment
V	Leber-Tastbefund normal
V +	do. pathologisch
W	Leberwerte, normale
W +	do. pathologische
XY	Pankreas, Endokrinium, Reproduktionsorgane: normal
XY +	do. pathologisch
Z	Lymphstationen inkl. Hili, Milz, Thymus: norm.
Z +	do. pathologisch
VI	spezielle normale Befunde erwähnt

Kante O

0	Zeit bis Dekontamination bekannt
1	Symptome (Forts.): roter Rachen, Asthma, Bronchitis, Lungen physikalisch
1 +	Lungenfunktionsprüfung
2	Apnoe, Polypnoe, azidot., pathol. Atmung
2 +	Lungenödem, Sputumuntersuch
3	BD-werte } bei Hypertonie:
3 +	ES, Brady-/Tachykardie } nur 3 gelocht!
4	normales EKG
4 +	patholog. EKG, Herzstillstand, Kammerflimmern
5	Herzinsuffizienz rechts, ZVD, Halsvenenstauung usw.
5 +	kardiales Lungenödem
6	norm. Werte: BSR, Blutbild rot/weiss, Knochenmark
6 +	patholog. Werte do.
7	normale Blutgase und BZ
7 +	patholog. do.
8	Hb, Hkrit, Met-Hb, Gerinnungsstatus, Eiweiss
8 +	spezielle Laborresultate
9	neuromuskuläre (andere als unten)
9 +	Muskeltonus
10	Sehnenreflexe (norm., verminderte/gesteigerte)
10 +	do. pathologische
11	Ataxie (Rhomborg, Unterberg usw.)
11 +	neurolog., andere (Anosmie, Parästhesie usw.)
12	Untersuchungen: pathol. Thorax-Röntgen (normale s. Z/Kante L)
12 +	andere Rö
13	EEG, Echo, Szinti, EMG, LP m. norm. Befund
13 +	do. pathologische
14	endokrinolog. Tests inkl. GTT (normale)
14 +	do. pathologische
15	Symptome (Schluss): ZNS-Depr. (s. F/Kante L) nach Agitation
15 +	do. b. Ther. mit Sedativa, Neuroleptika
16	unbekannt ob oder ob keine
16 +	ja, aber unbekannte
17	spezielle (meist als Zusatzlochung)
17 +	—
18	Literatur: alle
18 +	mit Angaben über toxische u. letale Dosis
19	spez. Pharmakologie
19 +	mit physikal.-chem. Daten, pKa usw.
20	speziell Toxikologie
20 +	speziell Teratogenität
21	speziell Therapie
21 +	spez. forcierte Diurese/Dialyse etc.

Forts. Kante O	Literatur (Forts.)	26	Menschenfälle: STIZ
22	speziell "Weckamine"	26 +	Literatur
22 +	speziell (Nor-)Adrenalin, Dopamin, Ephedrin	27	Tierfälle: STIZ
23	human-experimentell	27 +	Literatur
23 +	tier-experimentell	28	Menschenfälle: Gutachten bei Überlebenden
24	Galenische Form: Tropfen u. Brausetabletten	28 +	do. bei Verstorbenen
24 +	Drag. bzw. Kapseln mit Retardeffekt	I	Kinder von 0-14 Jahre
25	Spezielle Fragestellung: Tox-Zentrum	I +	—
25 +	Literatur	II	Anfrage aus dem Ausland

Tabelle 11: Obere Normwerte von Herzfrequenz und Blutdruck bei Kindern

Alter	Herzfrequenz in Hz (oberer Normwert)	Literatur-Referenz	Blutdruck in mmHg (oberer Normwert)	Literatur-Referenz
Neugeborenes	170	87	95/60 }	75
1 Jahr	160		125/90 }	
1-4 Jahre	120		ca. 120/80	1
5 Jahre			110/65 }	75
12 Jahre: Knaben			105	
12 Jahre: Mädchen			110	
16 Jahre: Knaben	95		140/90	94
16 Jahre: Mädchen	100			

Alphabetische Liste d-Np-haltiger Präparate

- ADIPOSETTEN
ADISTOP C (Dragées), ADISTOP F (Tropfen)
AMORPHAN (Dragées)
ANTIADIPOSITUM X 112 (Dragées und Tropfen)
BELLOFORM (Dragées)
*BIOSANA Schlankheitstropfen (= Adistop F)
BOXOGETTEN
*DAP Appetitzügler (Dragées)
*DEBES Entfettungsdragées
*DESMAL Appetitzüglertropfen
*ENERGA (Dragées und Tropfen) = Adistop C und Adistop F
EXPONCIT
FUGOA (Dragées), FUGOA DEPOT (Dragées)
*LEOBAL Dragées
*LIMIT - X - Tropfen
*LOTOS Schlankheits-Dragées u. -Tropfen (= Adistop C bzw. F)
MINUSIN, MINUSIN Depot, MINUSIN-VIT (Brausetabletten, Retardkapseln, Brausetabletten)
- MINUS -X- Tropfen
MINISCAP (Retardkapseln)
MIRAPRONT - N
NEO - SOLDANA (Dragées)
*PERFIT, PERFIT verstärkt (Tropfen)
*PETROZIN (Tropfen)
*PHYTEIA Schlankheitstropfen, -Dragées
RECATOL (Retardkapseln)
REDUFORM (Dragées)
REDUMED
REDUZIN (Tropfen)
*SCHWEIZERS Schlankheits-Dragées und -Tropfen
SVELTEX (= Fugoa) Dragées
SYNDIAN (Retard Dragées)
*UNISVELT
X 112 (Antiadipositum X 112)

* Regional bzw. im Kanton Appenzell-Innerrhoden vertriebene Mittel (s. S. 6 f.).

ZUSAMMENFASSUNG

Die *akute Toxizität* von d-Norpseudoephedrin (der Wirkstoff kommt auch in den frischen Zweigen der Khatpflanze *Catha edulis* FORSKÅL vor) lässt sich anhand der Kasuistik des Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrums als relativ gering beurteilen. Die perorale Vergiftung mit d-Norpseudoephedrin ist im allgemeinen nicht lebensbedrohlich, und Todesfälle sind weder in der Literatur noch in unserem Patientengut bekannt.

Die *Symptomatologie* entspricht generell derjenigen einer Amphetaminvergiftung und dauert in der Regel wenige bis zu 24 Stunden. Sie äussert sich in einem von Fall zu Fall wechselnden Mosaik von sympathikomimetischen und zentralen Effekten. Häufig sind dabei Mydriase, Schwitzen, Erbrechen, leichte Tachykardie und Blutdrucksteigerung, Schlaflosigkeit sowie Agitation aller Grade bis hin zum akuten exogenen Reaktionstypus zu beobachten; auch die (angsterfüllten) Halluzinationen und psychotischen Zustände entsprechen bezüglich Verlauf und Ausprägung denjenigen, die bei der Amphetaminvergiftung beobachtet werden. Sie klingen meist spontan innert weniger Tage wieder ab.

Eine *Dosis-Wirkungs-Beziehung* lässt sich in unserem Untersuchungsgut nicht erkennen (z. B. kommen mittelschwere Verläufe nach der Einnahme von angeblich nur 1 mg d-Norpseudoephedrin pro kg Körpergewicht vor); es ist daher auch illusorisch, eine toxische Dosis bestimmen zu wollen. Andererseits zeigt das Untersuchungsgut anhand mehrerer Fälle, dass d-Norpseudoephedrin wie die Weckamine zu chronischer Einnahme und Dosissteigerung verleitet. Daraus kann sich eine psychische Abhängigkeit entwickeln, wie sie beim chronischen Khatkonsum in Ostafrika und Jemen zur Genüge bekannt ist (Abhängigkeit vom Khat-Typ gemäss Definition der Weltgesundheitsorganisation WHO). Da bisher weder bei d-Norpseudoephedrin noch bei Khat sichere körperliche Entzugssymptome nachgewiesen sind, sind die Sucht-Kriterien nicht erfüllt. Es sei daher dem Leser überlassen, ob er eine solche psychische Abhängigkeit als harmlos bezeichnen will.

Therapeutisch wirksam bei der d-Norpseudoephedrinvergiftung sind eine frühzeitige *Dekontamination* (bis zu 1 1/2 Stunden nach der Einnahme von d-Norpseudoephedrin) durch induzierte Emesis oder Magenspülung sowie die Verabreichung von Medizinalkohle und salinischem Abführmittel. Die perorale Zufuhr von reichlich Flüssigkeit anstelle einer sauren oder neutralen forcierten Diurese dürfte in den meisten Fällen genügen. Die allenfalls notwendige Sedation stellt eine "Crux" dar: die verschiedensten sedierenden Medikamente sind in unserer Kasuistik mit mehr oder weniger Erfolg angewendet worden, oft war eine wiederholte Sedation nötig. Weitere Massnahmen wie z. B. die Verabreichung von Blutdruck-senkenden Medikamenten oder Betablockern kommen in unserem Patientengut nur in Einzelfällen vor. Bei arteriellen Hypertonien infolge Langzeiteinnahme von d-Norpseudoephedrin hat sich das Absetzen des Wirkstoffes als alleinige Massnahme bewährt.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ALLEN G. M., zit. in: Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl., Basel, 1975, S. 549.
- 2 ALLES G. A. et al.: Chemical Pharmacology of *Catha Edulis*. J. of medical and pharmaceutical chemistry 3, 2, 323-352, 1961.
- 3 ARDOUIN Ch. & Y. GENDRON: Manifestations psychiatriques de l'intoxication au Khat. Médecine et armées 4, 5, 407-410, 1976.
- 4 ARENA J. M.: Poisoning – Toxicology, Symptoms, Treatments. 3. Aufl., Thomas, Springfield, 1974.
- 5 BECKETT A. H. et al.: Comparison of oral and percutaneous routes in man for the systemic administration of "ephedrine". J. Pharm. Pharmacol. 24, Suppl. 65P-70P, 1972.
- 6 BECKETT A. H. & D. MIHAILOVA: The stereochemistry of carbonyl reduction of diethylpropion and related amino-ketones in man. Biochemical Pharmacology 23, 3347-3352, 1974.
- 7 BECKETT A. H. et al.: Influence of Urinary pH on excretion of amphetamine. Lancet, Vol. 1, 303, 1965.
- 8 BECKETT A. H.: Kinetics of the absorption and elimination of "amphetamines" in normal humans. In SJOEQVIST F. & M. TOTTIE (Hrsg.): Abuse of central stimulants. Almqvist & Wiksell, Stockholm 1969, S. 375-408.
- 9 BIEL J. H.: Structure-activity relationships of amphetamine and derivatives. In COSTA E. & S. GARATTINI (Hrsg.): Amphetamines and related compounds. Raven Press, New York, 1970, S. 3-19.
- 10 BÖHM C.: Über die appetithemmende Wirkung eines neuartigen Depotpräparates. Aerztl. Praxis 16, 16, 759-760, 1964.
- 11 BONHOFF G. & H. LEWRENZ: Über Weckamine (Pervitin und Benzedrin). Springer, Berlin, 1954.
- 12 BORBELY F. et al.: Therapie akuter Vergiftungen. Schweiz. Medizinalkalender, Schwabe, Basel, 1978, S. 443-464.
- 13 BOURNE P. G. (Hrsg.): Acute drug abuse emergencies, a treatment manual. Academic Press, New York, 1976.
- 14 BRATER D. C. et al.: The pharmacokinetics of pseudoephedrine and its metabolite related to urine pH. Clinical research, 24, 3, 252A, 1976.
- 15 BRÜCKE F. T.: Über die zentralerregende Wirkung des Alkaloids Cathin. Arch. f. exper. Pathologie und Pharmakologie 198, 100-106, 1941.
- 16 BRÜCKE F. T.: Ein "neues" Genuss- und Heilmittel? Münchner Med. W.schrift, 544-546, 1941.
- 17 Bundesgesetz über die Betäubungsmittel sowie zugehörige Verordnung des eidgenöss. Gesundheitsamtes. Bern, 1975.
- 18 Codex Galenica 1977. Galenica Bern, 1977.
- 19 CONNELL P. H.: Amphetamine psychosis. Oxford University Press, London, 1958.
- 20 CRAIG J. O.: Poisons children swallow. Brit. med. J., vol. 2, 1496-1498, 1955.
- 21 CUTHBERT M. F. et al.: Cough and cold remedies: a potential danger to patients on MAO-inhibitors. Brit. med. J., vol. 1, 404, 1969.
- 22 Dictionnaire Vidal, 54. Aufl., O. V. P., Paris, 1978.
- 23 DINNEN A.: Cerebral haemorrhage due to stimulants. Med. J. Aust., vol. 2, 101-102, 1971.
- 24 D'MELLO A.: Interaction between phenylpropanolamine and monoamineoxidase inhibitors. J. Pharm. Pharmacol. 21, 9, 577-580, 1969.
- 25 Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen Suppl. 1: Grundriss der klinischen Elektrokardiographie. Basel, 1965.
- 26 DREISBACH R. H.: Handbook of poisoning 8. Aufl., Lange, Los Altos, 1977.
- 27 DUVERNOY W. F.: Positive phetolamine test in hypertension induced by a nasal decongestant (Ornade). New Engl. J. of Med. 280, 877, 1969.
- 28 EGLOFF M.: Vergiftungen durch Neuroleptika. Diss., Zürich, 1976.
- 29 ELKIEY M. A. et al.: A pharmacognostical study of *catha edulis* Forsk. grown in Egypt. J. Pharm. Sci. U. A. R. 9, 127-145, 1968.
- 30 ELLINWOOD E. H., Emergency treatment of acute reactions to CNS stimulants. J. of Psychedelic drugs 5, 2, 147-151, 1972.
- 31 ESPELIN D. E. & A. K. DONE: Amphetamine poisoning; effectiveness of chlorpromazine. New Engl. J. of Med. 278, 25, 1361-1365, 1968.
- 32 FENNER H.: Grundlagen der Pharmako-Biotransformation. In: KÜMMERLE H. P. et al. (Hrsg.): Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, 3. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München, 1976, S. 187-189.
- 33 FISCHER A. R.: Diät und Appetitzügler bei adipösen Herzkranken. Hippokrates 29, 24, 800-802, 1958.
- 34 FREJAVILLE J.-P. & R. BOURDON: Toxicologie clinique et analytique, 2. Aufl., Flammarion, Paris, 1975.
- 35 FRIEBEL H. & R. BRILLA: Über den zentralerregenden Wirkstoff der frischen Blätter und Zweigspitzen von *Catha edulis* Forskal. Naturwissenschaften 50, 9, 354-355, 1963.
- 36 FROSCH F.: Biopharmazeutische Untersuchungen an d-Norpseudoephedrin. Arzneimittelforschung 27, 3, 665-668, 1977
- 37 GAULTIER M. et al.: Intoxications aiguës par les anorexigènes récents (amphetamines exclues). J. Europ. Toxicol. 1, 55-73, 1968.
- 38 GIBSON G. J. & D. A. WASSEL: Hypertensive crises and phenylpropanolamine. Lancet, vol. 2, 492, 1972.
- 39 GROBECKER H. et al.: Adrenalin und Noradrenalin: sympathomimetische und sympatholytische Pharmaka. In: FORTH W. et al. (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Bibliographisches Institut, Mannheim, 1975, S. 106-120.
- 40 GURTNER H. P. et al.: Häufen sich die primär vaskulären Formen des chronischen Cor pulmonale? Schw. Med. W.schr. 98, 1579, 1696, 1968.
- 41 GURTNER H. P.: Pulmonale Hypertonie nach Appetitzüglern. Med. Welt 23, 1036, 1972.

- 42 HALBACH H.: Medical aspects of the chewing of khat leaves. Bull. Org. mond. Santé 47, 21-29, 1972.
- 43 HARDMEIER E. & J. SCHMIDLIN: Tödliche Vergiftung eines Kleinkindes mit dem Antiallergikum Plimasin. Arch. Toxikol. 21, 131, 1965.
- 44 HARTWICH C.: Die menschlichen Genussmittel. Tauchnitz, Leipzig, 1911, S. 470-474.
- 45 HERTZOG A. J. et al.: Accidental amphetamine sulfate poisoning. JAMA 121, 256, 1943.
- 46 HODGKINSON R.: A study of the clinical effects of *catha edulis* (khat, miraa) in Kenya. Med. J. Aust. 49, 1, 884-886, 1962.
- 47 HOFMANN H. et al.: Die Wirkung des nor- ψ -Ephedrins. Arzneimittelforschung 5, 367-370, 1955.
- 48 HUMBERSTONE P. M.: Hypertension from cold remedies. Brit. Med. J., vol. 1, 846, 1969.
- 49 INNES I. R. & M. NICHESON: Norepinephrine, Epinephrine and the sympathomimetic amines. In: GOODMAN L. S. & A. GILMAN: The pharmacological basis of therapeutics, 5. Aufl., Macmillan, London, 1975.
- 50 Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel: IKS-Mitteilung betreffend d-Norpseudoephedrin – Unterstellung unter die verschärfte Rezeptpflicht. Bern, 1977.
- 51 ISBELL H.: Amphetamine type of dependence. In: BEESON P. B. & W. McDERMOTT (Hrsg.): Cecil-Loeb-Textbook of medicine, 13. Aufl., Saunders, Philadelphia, 1971, S. 132 & 142-143.
- 52 JOUGLARD J. et al.: Les intoxications par les anorexigènes, Etude informatisée à partir de la Banque de Données du Centre Anti-Poisons de Marseille. Europ. J. of Toxicol. 9, 3, 187-190, 1976.
- 53 KALANT H. & O. J. KALANT: Death in amphetamine users: causes and rates. Canadian Med. Ass. J. 112, 299-304, 1975.
- 54 KALANT O. J.: The amphetamines, Toxicity and addiction, 7-25 & 104, University of Toronto Press, 1966.
- 55 KANE F. J. & B. Q. GREEN, zit. in: (70) MARTINDALE: The Extra Pharmacopoeia, 27. Aufl., Pharmaceutical Press, London, 1977, S. 29.
- 56 KIELHOLZ P. & D. LADEWIG: Die Abhängigkeit von Drogen. DTV, München, 1973, S. 68-69.
- 57 KONZETT H.: Wirkungsunterschiede optisch isomerer Phenyl- und Oxyphenyl-alkylamine. Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie 198, 345-354, 1941.
- 58 KRAMER J. F. & D. C. CAMERON (Hrsg.): A manual on drug dependence. WHO, Genf, 1975, S. 41-42 & 100.
- 59 KRAUPP O.: Pharmakologie und Toxikologie der Appetitzügler. Monatskurse f. d. ärztl. Fortbildung 21, 354-359, 1971.
- 60 LAUBENTHAL F., Sucht und Missbrauch. Thieme, Stuttgart, 1964.
- 61 LAURENT J. M.: Toxique et toxicomanie peu connus, "le cath". Ann. méd.-psych., 120, 2, 649-657, 1962.
- 62 LE BRAS M. & Y. FRETILLERE: Les aspects médicaux de la consommation habituelle du cath. Méd. tropicale 25, 6, 720-732, 1965.
- 63 LEMBERGER L. et al.: The effects of haloperidol and chlorpromazine on amphetamine metabolism and amphetamine stereotype behavior in the rat. J. of Pharm. and Exp. Ther. 174, 3, 428-433, 1970.
- 64 LORENT J. P.: Soforttherapie von Vergiftungen erleichtert. Schweiz. Aerztezeitung 57, 10, 329-330, 1976.
- 65 LORENT J. P. & J. VELVART: Das Tox-Zentrum 1976. Schweiz. Apoth.-Ztg. 115, 12, 287-291, 1977.
- 66 LUQMAN W. & T. S. DANOWSKI: The use of Khat (*Catha edulis*) in Yemen, social and medical observations. Annals of internal medicine 85, 2, 246-249, 1976.
- 67 MAITAI C. K. & G. M. MUGERA: Excretion of the active principle of *Catha edulis* (Miraa) in human urine. J. of pharmaceut. sc. 64, 4, 702-703, 1975.
- 68 MARTIN E. W.: Hazards of Medication. 2. Aufl., Lippincott, Philadelphia, 1978, S. 412.
- 69 MARTIN W. R. et al.: Physiologic, subjective, and behavioral effects of amphetamine, methamphetamine, ephedrine, phenmetrazine, and methylphenidate in man. Clin. pharmacol. and ther. 12, 2, 245-258, 1971.
- 70 MARTINDALE : The Extra Pharmacopoeia, 27. Aufl., Pharmaceutical Press London, 1977, S. XXVII, 1 ff. & 1738.
- 71 MASON A. M. S. et al.: "Cold" cures and monoamine-oxidase inhibitors. Brit. Med. J., vol. 1, 845-846, 1969.
- 72 Merck Index, 9. Aufl., Rahway, 1976, S. 871.
- 73 MEYERS F. H. et al.: Review of Medical Pharmacology. 4. Aufl., Lange, Los Altos, 1974, S. 285-297.
- 74 MIHAILOVA D. et al.: A pharmacokinetic investigation of the distribution and elimination of diethylpropion and its metabolites in man. J. Pharm. Pharmacol. 26, 711-721, 1974.
- 75 NADAS, zit. in FANCONI G. & A. WALLGREN (Hrsg.): Lehrbuch der Pädiatrie, 9. Aufl., Schwabe, Basel, 1972, S. 699.
- 76 ONG B. H.: Dextroamphetamine poisoning. New. Engl. J. of Med. 266, 1321-1322, 1962.
- 77 OPITZ K.: Natriuretisch-diuretische Wirkung von appetithemmenden Amphetamin-Derivaten. Klin. W.schr. 43, 4, 225-227, 1965.
- 78 PASI A.: Zur toxischen Gefährdung durch Appetitzügler. Schweiz. Apoth.-Ztg. 105, 890, 1967.
- 79 PERSSON C. G. A. et al.: Brompheniramine and the cardiovascular effects of norephedrine and noradrenaline. Acta allergologica 28, 5, 401-415, 1973.
- 80 PETERS D. W. A.: Khat: Its history, botany, chemistry and toxicology. Pharmaceutical J. 169, 17, 36-37, 1952.
- 81 PETERSON R. B. & L. A. VASQUEZ: Phenylpropanolamine-induced arrhythmias. JAMA 223, 3, 324-325, 1973.
- 82 Physician's desk reference (PDR). 32. Aufl., Medical Economics, Oradell, 1978.
- 83 PRETORIUS H. P. J.: Dexedrine intoxication of two children, one fatal. S. Afr. Med. J. 27, 945-948, 1953.
- 84 RANDRUP A.: Diskussionsbeitrag zu GUNNE L.-M. & C. G. SANDBERG: Stereoselective metabolism of amphetamine in man. In SJÖQVIST F. & M. TOTTIE (Hrsg.): Abuse of central stimulants. Almqvist & Wiksell, Stockholm, 1969, S. 445-449.

- 85 ROBERTS J. B. & A. M. BRECKENRIDGE: Drugs effecting autonomic functions, Sympathicomimetic drugs. In Meyler's Side effects of drugs, vol. 8, Excerpta Medica, Amsterdam, 1975, S. 304 ff.
- 86 ROSE W.: Untersuchungen über Pseudonor-Ephedrin. Dtsch. Zeitschr. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 20, 1, 35-40, 1960.
- 87 ROSSI E.: Die Krankheiten des Herzens und des Kreislaufs. In FANCONI G. & A. WALLGREN (Hrsg.): Lehrbuch der Pädiatrie, 9. Aufl., Schwabe, Basel, 1972, S. 699.
- 88 Rote Liste 1977/78. Cantor, Aulendorf, 1978.
- 89 RUMACK B. H. et al.: Ornade and anticholinergic toxicity: hypertension, hallucinations, and arrhythmias. Clin. Toxicol. 7, 6, 573-581, 1974.
- 90 RUSSO R. (Hrsg.): Amphetamine abuse. Thomas, Springfield, 1968.
- 91 SALMON P. R.: Hypertensive crisis with Eskornade. Brit. Med. J., vol. 1, 193, 1965.
- 92 SAPIRA J. D. et al.: Drug abuse. Kat. Excerpta Medica, Amsterdam, 1975, S. 362-364.
- 93 SAULS L. J. & S. R. SHAPIRO: Hypertension due to an anorectic agent. Engl. J. of M. 280, 1363, 1969.
- 94 SCHÖLMERICH P., zit. in SIEGENTHALER W. (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1973, S. 577.
- 95 Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum, Jahresberichte 1966 bis 1977, Eigenverlag Zürich, 1967 bis 1978.
- 96 SERISE M. et al.: Le khat, toxique du territoire des afars et des issas. Med. lég. et dommage corp. 7, 145-150, 1974.
- 97 SOMAINI B.: Vergiftungen durch trizyklische Antidepressiva. Diss., Zürich, 1974.
- 98 SPOERRI T.: Kompendium der Psychiatrie. 5. Aufl., Karger, Basel, 1969.
- 99 STOLMANN A. & C. P. STEWART: The absorption, distribution, and excretion of poisons. In STOLMAN A. (Hrsg.): Progress in chemical toxicology, vol. 2, Academic Press, New York, 1965, S. 93-94.
- 100 SZELENYI I. & H. BRÄUER: Kontrollierte Prüfung von d-Norpseudoephedrin auf Effektivität und Unschädlichkeit. Wiener Med. Wschr. 124, 4 49-52, 1974.
- 101 TEITELBAUM D. T.: Poisoning with psychoactive drugs. In COLEMAN A. B. & J. J. ALPERT (Hrsg.): Poisoning in children. The pediatric clinics of North America, vol. 17, 3. Saunders, Philadelphia, 1970, S. 557-567.
- 102 TESTA B.: Some chemical and stereochemical aspects of diethylpropion metabolism in man. Acta Pharm. Suecica 10, 441-454, 1973.
- 103 TESTA B. & A. H. BECKETT: Metabolism and excretion of diethylpropion in man under acidic urine conditions. J. Pharm. Pharmacol. 25, 119-124, 1973.
- 104 THORSPECKEN R. & H. H. WOLTER: Elektrische Erscheinungen des Herzens. In SIEGENTHALER W. (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1973, S. 554.
- 105 Unveröffentlichte Versuchsergebnisse: Semichronische Verträglichkeit von d-Norpseudoephedrin-Hydrochlorid bei mischrassigen Hunden. Zur Verfügung gestellt durch Scheurich-Pharmawerk, Appenweiler/Baden, BRD.
- 106 VELVART J. et al.: Zur Frage der Magenentleerung bei Vergiftungen. Schweiz. Rundschau für Medizin 'Praxis' 61, 962-970, 1972.
- 107 VREE T. B. et al.: Some physico-chemical properties of amphetamine and related drugs. J. Pharm. Pharmacol. 21, 774-775, 1969.
- 108 VREE T. B.: Verwijdering van amfetaminen, efedrine en aminopropiöfenonen uit het lichaam. Chem. Weekbl. 67, 39, 14-17, 1971.
- 109 WHARTON B. K.: Nasal decongestants and paranoid psychosis. Brit. J. Psychiat. 117, 539, 439-440, 1970.
- 110 WILKINSON G. R. & A. H. BECKETT: Absorption, metabolism and excretion of the ephedrine in man I, The influence of urinary pH and urine volume output. J. of Pharm. and Exp. Ther. 162, 1, 139-147, 1968.
- 111 WILKINSON G. R. & A. H. BECKETT: Absorption, metabolism, and excretion of the ephedrine in man II, Pharmacokinetics. J. of Pharmac. Sc. 57, 11, 1933-1938, 1968.
- 112 WINTERFELD K. & G. BERNSMANN: Zur Kenntnis der Inhaltsstoffe von *Catha edulis* Forskal. Arch. d. Pharmazie, 293/65, 11, 991-1000, 1960.
- 113 WITSCHI M.: d-Norpseudoephedrin, ein Beitrag zur Diskussion. Schweiz. Apoth.-Ztg. 115, 12, 297-298, 1977.
- 114 WOLF H. H. et al.: The importance of endogenous catecholamines in the activity of some CNS stimulants. Int. J. Neuropharmac. 8, 319-328, 1969.
- 115 WOLFES O.: Über das Vorkommen von d-nor-iso-Ephedrin in *Catha edulis*. Arch. der Pharmazie 268, 81-83, 1930.

Lebenslauf

Am 15. April 1945 wurde ich, Michael Stephan Sebastian Witschi, Bürger von La-Chaux-de-Fonds (Ne) und Jegenstorf (Be) in Zürich geboren, wo ich die Schulzeit verbrachte und 1965 die Maturitätsprüfung Typus B am Freien Gymnasium Zürich bestand. Die ersten beiden Semester des Medizinstudiums absolvierte ich in Neuenburg, die restlichen und das Staatsexamen im Jahre 1972 wieder in Zürich. Anschliessend begann die Ausbildungszeit mit folgenden Assitsentenstellen: Anästhesiologie am Waidspital in Zürich, Innere Medizin am Kreisspital Rüti/ZH, Tätigkeit am Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum Zürich, Dermatologie am Kantonsspital in Zürich sowie seit 1978 Chirurgie am Kreisspital in Männedorf. Zwischenzeitlich habe ich an der Schwesternschule des Diakoniewerkes Neumünster in Zollikerberg unterrichtet und wiederholte Praxisvertretungen im Bündnerland übernommen.

